



# ANALES de la Facultad de Ciencias Médicas

## CONTENIDO

### EDITORIAL

Ejercicio Legal de la Medicina <i>Prof. Dra. Carmen Sckell de Duarte</i> .....	8
---	---

### ARTÍCULOS ORIGINALES

Farmacogenética del Acenocumarol <i>Dr. José Zarza Ortiz</i> .....	10
Evaluación del crecimiento fetal por ultrasonografía, relación con los resultados neonatales inmediatos <i>Dra. Martha Velgara de Apuril</i> .....	16
Estudio de la reproductibilidad del índice de crecimiento de la función entrada / salida de las emisiones otoacústicas por producto de distorsión <i>Dr. Jorge Luis Roig, Ocampos Ramallo, Prof. Dr. Otacilio, Lopes Filho</i> .....	35
Radiología Forense: Tomografía Computada de senos paranasales como método para identificar a las personas <i>Dr. Ricardo Cuevas Sarria, Dr. Carlos Mena Canata Prof. Dr. Nicolás Lezcano, Prof. Dr. Edgar Martínez</i> .....	43
Cáncer de mama en hombres. Casuística del Instituto Nacional del Cáncer (INC). <i>Dr. Blás Antonio Medina Ruíz, Dr. Dario Villalba, Dr. Marcelo Galli, Dr. Hector Dami, Dr. Hugo Ojeda y Prof. Dr. Andrés Gines</i> .....	51
Portación Nasal de <i>Staphylococcus aureus</i> en personal hospitalario en Unidades de Cuidados Intensivos Adultos <i>Dra. Katrin Dávalos, Dr. Santiago Báez, Dr. Hugo Bianco, Dra. Belinda Figueredo, Dr. Carlos Ayala, Dra. Juana Ortellado, Dra. Marcela Laconich, Prof. Dr. José Plans, Dr. Carlos Ortiz, Dr. Julio Apodaca, Dr. Oscar Paredes</i> .....	56

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

Feocromocitoma. Manejo Anestésico Transoperatorio. Apropósito de un caso y revisión de la literatura <i>Ortellado Nelson, Carísimo María Irene, Huber Gustavo</i> .....	64
---	----

### ARTÍCULOS DE INTERÉS

Fiebre amarilla en Paraguay año 2008 <i>Prof. Dr. Adolfo Humberto Galeano Jimenez</i> .....	75
La relación médico paciente. Nuevas perspectivas. <i>Dr. Rodrigo Ramalho</i> .....	82

### TEMAS VARIOS

Normas de publicación .....	86
Normas de Vancouver .....	87



# Universidad Nacional de Asunción



## Anales de la Facultad de Ciencias Médicas

Vol. XLI

Nro. 1 y 2

Año 2008

Editorial de la Facultad de Ciencias Médicas  
(EFACIM)

Asunción, Paraguay

# **Universidad Nacional de Asunción**

## **Facultad de Ciencias Médicas**

### **Honorable Consejo Directivo**

Periodo 2007 - 2010

---



#### **Decano**

(Periodo 2006-2011)

Prof. Dr. Guillermo Agüero

#### **Vice Decano**

Prof. Dr. Silvio Espínola Velázquez

---

### **Miembros Titulares**

Prof. Dr. Rafael A. Figueredo Grijalba

Prof. Dra. Carmen Sckell de Duarte

Prof. Dr. Andrés Arce

Prof. Dr. José Lezcano

Prof. Dr. Evelio Cardozo

Prof. Dr. Néstor Arrúa Torreanni

Dr. Nelson Apuril

Dr. Jaime Ibarrola

Est. Univ. Raúl Martínez

Est. Univ. Néstor Cardozo

Est. Univ. Diego Acosta

---

### **Miembros Suplentes**

Prof. Dra. Margarita Duarte de Laterza

Prof. Dr. Jorge Carrón

Est. Univ. Víctor Galeano

Est. Univ. Ana María Brítez

Est. Univ. Oscar Eserich

**EDITORIAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
(EFACIM)**

**ANALES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS****Vol. XLI****Nro. 1 y 2****Año 2008****Directora**

Prof. Dra. Carmen Sckell de Duarte

**Jefe de Redacción**

Prof. Dr. José Aníbal Gómez Cantore

**Consejo de Redacción**

Prof. Dr. Ramón Ortolan Bataglia Araújo

Prof. Dra. Lidia Garcete de Agüero

Prof. Dr. Osmar Antonio Centurión

Prof. Dr. Evelio Cardozo

Prof. Dr. Floriano Calderoli

Prof. Dr. César Chirico

Prof. Dra. Carmen Achucarro de Varela

Prof. Dra. Elena Kasamatsu de Balbontin

Prof. Dr. Jorge Canesse

Prof. Dr. Salvador Addario

Prof. Dra. María Teresa Romero de Albrecht

Prof. Dr. Guillermo Mico

Prof. Dr. Adolfo Galeano

Prof. Dra. Susy Figueredo

**Secretario**

Sr. David González

**EDITORIAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
(EFACIM)**

# Índice

## Anales de la Facultad de Ciencias Médicas

No está permitida la reproducción total o parcial de los artículos ni su tratamiento informático, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopias, por registro u otros medios, sin permiso previo y por escrito del editor del artículo. Las opiniones vertidas por el autor en los artículos publicados, son de su exclusiva responsabilidad. Las colaboraciones o sugerencias pueden ser dirigidas a:

Anales. Facultad de Ciencias Médicas. Dr. Montero y Dr. Mazzei. Casilla de Correos N° 1012. Telefax: 420 187 Asunción, Paraguay.

Edición gráfica



Morelos 1.842. Tel. 390 938  
Asunción, Paraguay

### EDITORIAL

Ejercicio Legal de la Medicina  
Prof. Dra. Carmen Sckell de Duarte..... 8

### ARTÍCULOS ORIGINALES

Farmacogenética del Acenocumarol  
Dr. José Zarza Ortiz..... 10

Evaluación del crecimiento fetal por ultrasonografía, relación con los resultados neonatales inmediatos  
Dra. Martha Velgara de Apuril..... 16

Estudio de la reproductibilidad del índice de crecimiento de la función entrada / salida de las emisiones otoacústicas por producto de distorsión  
Dr. Jorge Luis Roig, Ocampos Ramallo,  
Prof. Dr. Otacilio, Lopes Filho ..... 35

Radiología Forense: Tomografía Computada de senos paranasales como método para identificar a las personas  
Dr. Ricardo Cuevas Sarria, Dr. Carlos Mena Canata  
Prof. Dr. Nicolás Lezcano, Prof. Dr. Edgar Martínez..... 43

Cáncer de mama en hombres. Casuística del Instituto Nacional del Cáncer (INC).  
Dr. Blás Antonio Medina Ruíz, Dr. Dario Villalba,  
Dr. Marcelo Galli, Dr. Hector Dami, Dr. Hugo Ojeda  
y Prof. Dr. Andrés Gines ..... 51

Portación Nasal de Staphylococcus aureus en Personal Hospitalario en Unidades de Cuidados Intensivos Adultos  
Dra. Katrin Dávalos, Dr. Santiago Báez, Dr. Hugo Bianco,  
Dra. Belinda Figueredo, Dr. Carlos Ayala, Dra. Juana Ortellado, Dra. Marcela Laconich, Prof. Dr. José Plans, Dr. Carlos Ortiz, Dr. Julio Apodaca,  
Dr. Oscar Paredes..... 56

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

Feocromocitoma. Manejo Anestésico Transoperatorio. Apropósito de un caso y revisión de la literatura  
Ortellado Nelson, Carísimo María Irene,  
Huber Gustavo..... 64

### ARTÍCULOS DE INTERÉS

Fiebre amarilla en Paraguay año 2008  
Prof. Dr. Adolfo Humberto Galeano Jimenez ..... 75

La relación médico paciente. Nuevas perspectivas.  
Dr. Rodrigo Ramalho..... 82

### TEMAS VARIOS

Normas de publicación ..... 86

Normas de Vancouver ..... 87

---

# Contents

---

## Anales de la Facultad de Ciencias Médicas

### EDITORIAL

- Legal exercise of the Medicine  
*Prof. Dra. Carmen Sckell de Duarte*..... 8

### ORIGINAL ARTICLES

- Pharmacogenetic of the Acenocoumarol  
*Dr. José Zarza Ortiz*..... 10
- Fetal growth evaluation through ultrasound scan,  
and it's relation with immediate newborn results.  
*Dra. Martha Velgara de Apuril*..... 16
- Repeatability of the growth rate of the input/output function  
of the evoked otoacoustic emissions distortion product  
*Dr. Jorge Luis Roig, Ocampos Ramallo,*  
*Prof. Dr. Otacilio, Lopes Filho* ..... 35
- Forensic radiology: Computed tomography(CT) of parana-  
sal sinuses as a method to identify people  
*Dr. Ricardo Cuevas Sarria, Dr. Carlos Mena Canata*  
*Prof. Dr. Nicolás Lezcano, Prof. Dr. Edgar Martínez*..... 43
- Male breast cancer. Cancer National  
Institute's cases report.  
*Dr. Blás Antonio Medina Ruíz, Dr. Dario Villalba,*  
*Dr. Marcelo Galli, Dr. Hector Dami, Dr. Hugo Ojeda*  
*y Prof. Dr. Andrés Gines* ..... 51
- Nasal behave of staphylococcus aureus in personal  
of the hospital in intensive cares adults units  
*Dra. Katrin Dávalos, Dr. Santiago Báez, Dr. Hugo Bianco,*  
*Dra. Belinda Figueredo, Dr. Carlos Ayala, Dra. Juana*  
*Ortellado, Dra. Marcela Laconich, Prof. Dr. José*  
*Plans, Dr. Carlos Ortiz, Dr. Julio Apodaca,*  
*Dr. Oscar Paredes*..... 56

### REVIEW ARTICLES

- Feocromocitoma. Anesthetic transoperative  
managed. Report of a case.  
*Ortellado Nelson, Carísimo María Irene,*  
*Huber Gustavo*..... 64

### ARTICLES OF INTEREST

- Yellow fevering Paraguay year 2008  
*Prof. Dr. Adolfo Humberto Galeano Jimenez* ..... 75
- Medic patient relation. New perspective.  
*Dr. Rodrigo Ramalho*..... 82

### DIFFERENT TOPICS

- Normas de publicación ..... 86
- Normas de Vancouver ..... 87

## *Ejercicio Legal de la Medicina*

Recibimos con asombro una nota enviada a la Sra. Ministra de Salud por el Rector de la Universidad Nacional de Asunción Prof. Ing. Agr. Pedro Gerardo González, quien da el parecer de la U.N.A. (Universidad Nacional de Asunción) en relación a la habilitación de profesionales Médicos recibidos en Cuba para ejercer la Medicina en el territorio nacional. Recomendamos a su excelencia modificar la Resolución N° 573 del 27 de Agosto de 2007 del Ministerio de Salud Pública que exigía la homologación y convalidación de la Facultad de Ciencias Médicas para obtener el registro profesional. Dice textualmente: Por lo tanto, este Rectorado recomienda a Su Excelencia la modificación de la Resolución N° 573 de 27 de agosto de 2007 del Ministerio a su cargo, incluyendo a los paraguayos que han obtenido la Resolución del Ministerio de Educación y Cultura para el reconocimiento, de manera a permitir que éstos compatriotas, que han realizado un enorme sacrificio para realizar estos estudios, puedan ejercer la profesión en el Paraguay. Asimismo, el MSPBS podrá incluir otro tipo de requisitos, como una pasantía supervisada, de modo a integrarlos rápidamente al ejercicio de la profesión que tanta falta hace, sobre todo en el interior del país, de donde estos graduados, en su mayoría, son oriundos.

Es sorprendente que el Rector de la más reconocida Casa de Estudios de formación de Profesionales Médicos desconozca nuestra opinión como Facultad de Medicina de la necesidad en la homologación de éstos médicos para ejercer y dar realmente una atención calificada a nuestra población.

Recordemos que estos médicos vienen de terminar sus estudios sin hacer un Internado Rotatorio, menos una Residencia, si Usted se enferma Señor Rector o sus familiares, recurrirá a éstos chicos para ser atendido?

Darles un registro provisorio en un país donde

no hay control ni colegiado Médico, les da pie para realizar barbaridades en el ejercicio médico como venimos viendo últimamente; estos médicos son contratados para hacer guardia en Centros Privados aceptando pagos ínfimos realizando una competencia desleal a los egresados de la U.N.A. Además con enviarlos a una pasantía no reglada por la Universidad, que posibilidad tendrán de hacer una especialización en el futuro.

Los compatriotas que fueron a Cuba son formados para atención primaria preventiva, no para realizar atención asistencial para lo cual necesitan realizar una residencia o mínimo un internado rotatorio en las 4 troncales de la medicina: pediatría, clínica médica, cirugía, ginecología y obstetricia.

Estos chicos no están preparados para operar una apendicitis aguda, realizar una cesárea, un legrado en una hemorragia aguda en una embarazada, intubar a un accidentado, por dar ejemplos.

El Departamento de Educación Médica de nuestra Facultad preparó un plan para formar a éstos paraguayos y homologarlos para que con responsabilidad puedan ejercer la Medicina.

No puede haber medicina sin cualificación para el pobre del interior del país y medicina calificada para el que puede pagar.

Este gobierno prometió mejorar la salud del país dar asistencia integral y transversal, su función es velar por la salud, **la formación académica es función de la Universidad tanto el pre como post grado.** No es trabajo del Ministerio de Salud Pública y creo que las autoridades deberían rever soluciones fáciles y populistas y realizar convenios con la F.C.M. para asegurar una formación Académica acorde con los acuerdos del MERCOSUR, y que los médicos recibidos en Cuba sean integrados a la labor asistencial reglada con los canones internacionales y regionales.

*Prof. Dra. Carmen Sckell de Duarte*



## *Legal exercise of the Medicine*

We receive with astonishment a note sent to the Mrs. Minister of Health by the Dean of the National University of Asunción Prof. Agronomy Engineer Pedro Gerardo Gonzalez, who he gives the view of the U.N.A. (National University of Asunción) in relation to the qualification of Medical professionals received in Cuba to exercise the Medicine in the national territory. It recommends to their excellence to modify the Resolution N° 573 of August 27 2007 of the Ministry of Public Health that it demanded the approval and authentication of the Ability of Medical Sciences to obtain the professional registration. He says textually: Therefore, this Dean recommends to Its Excellency the modification of the Resolution N° 573 of August 27 of 2007 of the Ministry under its position, including the Paraguayans that have obtained the Resolution of the Ministry of Education and Culture for the recognition, from way to allow that these countrymen that have carried out an enormous sacrifice to carry out these studies, can exercise the profession in the Paraguay. Also, the MSPBS will be able to include another type of requirements, like a supervised internship, in way to integrate them quickly to the exercise of the profession that so much lack ago, mainly inside the country, of where these graduate ones, in its majority, are native.

It is surprising that the Rector of the most grateful House of Studies of formation of Medical Professionals ignores our opinion like Ability of Medicine of the necessity in the approval of these doctors to exercise and to really give a qualified attention to our population.

Do let us remember that these doctors come from finishing their studies without making a Rotational Boarding school, neither a Residence, if you get sick Mr. Rector or their relatives, will it appeal these boys to be assisted?

To give them a temporary registration in a country where there is not control neither Medical collegian, its allow them to carry out atrocities in the medical exercise as we come seeing lately, they are hired to make guard in Private Centers accepting tiny payments carrying out a disloyal competition to the received ones of the National University of Asuncion. Also with to not send them to an internship ruled by the University that possibility will have of making a specialization in the future.

These doctors were formed for preventive primary attention not to carry out assistance attention for that which they need to carry out a residence or minimum a rotational boarding school in 4 main trunks of the medicine paediatric, medical clinic, surgery, gynaecology and obstetrics.

These boys are not prepared to operate a sharp appendicitis, to carry out a Caesarean operation, Curretage in a sharp haemorrhage in a pregnant one, to intubate to an accident victim, to give examples.

The Department of Medical Education of our Ability prepared a plan to form these Paraguayans and to homologate them so that with responsibility they can exercise the Medicine.

It cannot have medicine without qualification for the poor person of the interior of the country and qualified medicine for which can pay.

This government promised to improve the health of the country to give integral and traverse attendance, his function is to look after the health, the academic formation is function of the University so much the pre as post grade it is not work of the Ministry of Public Health and I believe that easy solutions and populists should be reviewed and to carry out agreements with the Faculty of Medical School to assure a formation Academic chord with the agreements of the MERCOSUR for these doctors received in Cuba they are integrated to the assistance work.

*Prof. Dra. Carmen Sckell de Duarte*

## Artículo Original

# *Farmacogenética del Acenocumarol\**

## *Pharmacogenetic of the Acenocoumarol*

**Dr. José Zarza Ortiz<sup>1</sup>**

### RESUMEN

El tratamiento anticoagulante oral con fármacos cumarínicos es ampliamente utilizado en todo el mundo para la prevención de la recurrencia en las trombosis arteriales y venosas. La respuesta a los cumarínicos depende de varios factores como el sexo, la edad, la dieta, los fármacos y probablemente factores genéticos. En este trabajo estudiamos la importancia que pueden tener los factores genéticos en la sensibilidad al acenocumarol.

### SUMMARY

Oral anticoagulant therapy with coumarin derivatives is used broadly to prevent recurrent arterial and venous thrombosis. The response to coumarin derivatives depends on several factors, such as sex, age, diet, drugs and probably genetics factors. In this paper, we studied the role of these genetics factors on acenocoumarol sensitivity.

### INTRODUCCIÓN

Se recogen aquí los resultados de nuestro estudio sobre los factores genéticos implicados en la modulación del tratamiento anticoagulante oral con acenocumarol. Este es un campo de gran importancia práctica ya que este tratamiento es ampliamente utilizado en todo el mundo. El acenocumarol es muy eficaz, pero tiene como inconveniente las enormes diferencias en la respuesta de cada individuo<sup>(1)</sup>. En los últimos años se ha sugerido la importancia de factores genéticos en la sensibilidad a los anticoagulantes orales (ACO), sobre todo algunos polimorfismos del citocromo P-450 CYP2C9<sup>(2,3,4)</sup> que es la principal enzima involucrada en la metabolización de los ACO<sup>(5,6,7)</sup>. Sin embargo, hasta el presente trabajo, no existía ningún estudio que hubiera demostrado la existencia de una asociación entre estas variantes y la sensibilidad al acenocumarol. Tampoco existían trabajos que hubieran explorado de forma exhaustiva la presencia de nuevas variantes en el gen CYP2C9 que pudieran explicar las diferentes sensibilidades observadas en diversos grupos de pacientes. Nuestro trabajo se centrará en el análisis de las principales variantes genéticas del citocromo P-450 CYP2C9 en un grupo de pacientes anticoagulados con acenocumarol y en la búsqueda de nuevas variantes que pudieran ser importantes en la sensibilidad individual de

1) Departamento de Hematología. Cátedra de Semiología Médica. Universidad Nacional de Asunción. Facultad de Ciencias Médicas.

\*) Resumen de Tesis Doctoral en Medicina y Cirugía. Universidad de Navarra (España)

los pacientes al efecto anticoagulante del fármaco. También exploraremos el propéptido del factor VII de la coagulación con la intención de buscar alguna variante genética que pudiera explicar los bajos requerimientos de acenocumarol en algunos de nuestros pacientes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

La recogida de muestras para el estudio se llevó a cabo en el año 2001. Los individuos participantes fueron reclutados en el Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Universidad de Salamanca (España). Reclutamos 113 pacientes anticoagulados con acenocumarol. Dichos pacientes recibían una dosis estable de acenocumarol al menos en los tres meses previos a la extracción del DNA. Todos los pacientes incluidos tenían un INR entre 2 y 3,2 en el momento de la extracción del DNA. Los pacientes con enfermedad hepática ( $n = 2$ ) y enfermedad tiroidea ( $n = 2$ ) fueron excluidos del estudio. Los 109 pacientes finalmente incluidos fueron agrupados en tres categorías según las dosis de acenocumarol requeridas: en el grupo de dosis baja se incluyeron 43 pacientes que recibían una dosis de acenocumarol menor o igual a 7 mg por semana; en el de dosis intermedia se incluyeron 45 pacientes que recibían una dosis de acenocumarol mayor a 7 mg y menor de 28 mg por semana; finalmente, en el grupo de dosis alta se incluyeron 21 pacientes que recibían una dosis de acenocumarol igual o mayor a 28 mg por semana. De los participantes se recogieron los siguientes datos: sexo, edad, dosis semanales de acenocumarol (en miligramos), INR del día de extracción del DNA, motivo de la anticoagulación, enfermedades asociadas y consumo de otros fármacos.

Se utilizaron los equipos y reactivos adecuados para la realización de los estudios de biología molecular. Se realizó la determinación del INR de cada paciente, utilizando el método estándar habitual.

Para el análisis genético utilizamos la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para amplificar el segmento de DNA en el que se encontraban las variantes alélicas, para posteriormente realizar una digestión con enzimas de restricción específicas para cada variante. Se realizó la secuenciación de los nueve exones del gen del citocromo P-450 CYP2C9

y de las regiones intrónicas adyacentes. Se diseñó además una PCR específica para estudiar el propéptido del factor VII de la coagulación.

### Estadística descriptiva

Se hizo un estudio descriptivo de las variables cuantitativas y cualitativas para determinar las características de la población estudiada. La normalidad de las variables cuantitativas se verificó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors. Como las variables estaban distribuidas normalmente, se expresaron como media (desviación estándar). Las variables cualitativas se expresaron bien como frecuencias absolutas, bien como porcentajes.

### Estadística inferencial

Se utilizó el ANOVA de un criterio para comparar el INR y la edad entre los tres grupos de dosis. Las diferencias en los requerimientos de acenocumarol entre portadores y no portadores de CYP2C9\*3 en el grupo de bajas dosis se evaluaron mediante el test de T de Student para muestras independientes. Posteriormente se utilizó un modelo de regresión logística ordinal, en primer lugar univariante, para evaluar el riesgo de presentar bajos requerimientos de acenocumarol de cada factor por separado. Finalmente, se realizó un modelo multivariante para evaluar el efecto de las variantes alélicas y de la edad (variables independientes) sobre los requerimientos de acenocumarol (variable dependiente). En el modelo multivariante se incluyeron las variables que fueron significativas en el modelo univariante y aquellas con tendencia a la significación ( $p < 0,25$ ). Así se podía establecer la posible relación entre la dosis como variable ordinal (baja, media, o alta) y las variantes alélicas y la edad, controlando las variables sexo y empleo de fármacos. La adecuación del modelo se evaluó mediante el test de bondad de ajuste de *Pearson*. Los heterocigotos y homocigotos fueron incluidos en la misma categoría debido a la baja prevalencia de pacientes homocigotos en ambos casos.

**RESULTADOS:** En el estudio realizado se incluyeron 109 pacientes en tratamiento anticoagulante oral con acenocumarol que fueron seleccionados según los criterios indicados en el apartado de Material y Métodos. En las siguientes tablas se presentan los resultados.

**Tabla 1.** Frecuencia de la variante CYP2C9\*3 en pacientes con diferentes requerimientos de acenocumarol.

CYP2C9*3	Dosis baja (n = 42)	Dosis intermedia (n = 45)	Dosis alta (n = 21)
<b>Ausente</b>	30 (71,4%)	43 (95,6%)	20 (95,2%)
<b>Heterocigoto</b>	11 (26,2%)	2 (4,4%)	1 (4,8%)
<b>Homocigoto</b>	1 (2,4%)	—	—
<b>Frecuencia alélica</b>	15,5%	2,2%	2,3%

**Tabla 2.** Frecuencia de la variante CYP2C9\*2 en pacientes con diferentes requerimientos de acenocumarol.

CYP2C9*2	Dosis baja (n = 43)	Dosis intermedia (n = 44)	Dosis alta (n = 21)
<b>Ausente</b>	30 (69,8%)	29 (65,9%)	20 (95,2%)
<b>Heterocigoto</b>	11 (25,6%)	14 (31,8%)	1 (4,8%)
<b>Homocigoto</b>	2 (4,6%)	1 (2,3%)	—
<b>Frecuencia alélica</b>	17,4%	17,8%	2,3%

Se investigó además la presencia de las variantes Ile181Leu y Leu208Val en 106 pacientes, ninguno de los cuales era portador de estas variantes alélicas.

**Tabla 3** Frecuencia de la variante C-1189 del promotor CYP2C9 en pacientes con diferentes requerimientos de acenocumarol.

C-1189	Dosis baja (n = 40)	Dosis intermedia (n = 44)	Dosis alta (n = 21)
<b>Ausente</b>	15 (37,5%)	21 (47,3%)	17 (80,9%)
<b>Heterocigotos</b>	17 (42,5%)	16 (36,7%)	3 (14,3%)
<b>Homocigoto</b>	8 (20%)	7 (15,9%)	1 (4,8%)
<b>Frecuencia alélica</b>	41,2%	34,1%	11,9%

### Estudio de los factores asociados a los requerimientos de acenocumarol mediante regresión logística ordinal

#### Análisis univariante

Se realizó un análisis univariante que incluyó las variantes CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3, el alelo C-1189 del promotor de CYP2C9, la edad, el sexo y el consumo de fármacos. El objetivo de este análisis fue evaluar la probabilidad de precisar bajos requerimientos de acenocumarol asociado a cada factor por separado. La variante CYP2C9\*3, la presencia del alelo C-1189 del promotor y la edad avanzada incrementaban significativamente la probabilidad de re-

querir dosis de acenocumarol bajas, por lo que se incluyeron en el análisis multivariante. Aunque el efecto de la variante CYP2C9\*2 sobre la probabilidad de presentar bajos requerimientos no fue significativo, consideramos que esta variante podía ser importante en el análisis multivariante ya que presentaba una  $p < 0,25$ , motivo por el cual también fue incluida en el análisis. En cuanto al sexo y a las interacciones farmacológicas, se excluyeron del modelo multivariante por la baja significación estadística que presentaban ( $p = 0,41$  y  $p = 0,29$  respectivamente). En la **tabla 4** se presenta el resultado del análisis univariante.

**Tabla 4.** Análisis Univariante mediante regresión logística ordinal.

Variable	OR	IC 95%	p (wald)
<b>CYP2C9*2</b>	1,89	0,84-4,23	0,1221
<b>CYP2C9*3</b>	8,06	2,11-30,30	0,0022
<b>Alelo C-1189</b>	2,98	1,42-6,28	0,0041
<b>Edad (años)</b>	1,11	1,05-1,16	< 0,0001
<b>Sexo</b>	1,36	0,65-2,81	0,4122
<b>Fármacos</b>	1,78	0,60-5,23	0,2963

**Tabla 5.** Tabla de contingencia de presencia del alelo C-1189 y la dosis en sujetos no portadores de CYP2C9\*2 ni CYP2C9\*3.

C-1189	Dosis baja (n = 20)	Dosis intermedia (n = 27)	Dosis alta (n = 19)
<b>Ausente</b>	15 (75%)	17 (63%)	17 (89,5%)
<b>Presente</b>	5 (25%)	10 (37%)	2 (10,5%)

### Análisis Multivariante

Se realizó un análisis multivariante para evaluar la influencia de CYP2C9\*2, CYP2C9\*3, el alelo C-1189 del promotor de CYP2C9 y la edad sobre la probabilidad de precisar bajos requerimientos de acenocumarol. Curiosamente, el alelo C-1189 del promotor de CYP2C9, cuya influencia era significativa en el modelo univariante, dejaba de serlo en el multivariante ( $p = 0,518$ ) y además se producían desajustes que hacían inviable el modelo, debido al marcado desequilibrio de ligamiento que existía entre C-1189 y las variantes CYP2C9\*3 y CYP2C9\*2: la mayoría de los portadores de CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3 presentaban el alelo C-1189 del promotor. De los 27 portadores de CYP2C9\*2 en los que se pudo genotipar la variante del promotor, 25 (92,6%) presentaban el alelo C-1189; además, los 15 pacientes portadores de la variante CYP2C9\*3 presentaban el alelo C-1189. Un rasgo a destacar es que el único portador homocigoto de CYP2C9\*3 era también portador homocigoto del alelo C-1189 del promotor. Por el contrario, de 52 portadores homocigotos de T-1189 sólo dos pacientes eran portadores de CYP2C9\*2 o CYP2C9\*3. Por tanto, para esclarecer si el alelo C-1189 era o no importante en el requerimiento de acenocumarol recurrimos a estudiarlo en aquellos pacientes no portadores de CYP2C9\*2 ni CYP2C9\*3. En la tabla 5 se presenta la tabla de contingencia del alelo C-1189 y la dosis en pacientes sin CYP2C9\*2 ni CYP2C9\*3.

A continuación se realizó un análisis multivariante en este subgrupo de pacientes sin CYP2C9\*2 ni CYP2C9\*3 para valorar con más precisión el papel del alelo C-1189. El resultado ajustado por edad no fue estadísticamente significativo ( $p = 0,532$ ). Es decir, este resultado indicaba que la presencia del alelo C-1189 no afectaba a los requerimientos de acenocumarol y que el gran efecto observado en el análisis univariante se debía a su asociación con CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3 y no a un efecto propio. Por otro lado, en los datos presentados en la tabla 12 se observa que los portadores del alelo C-1189 parecen presentar una menor frecuencia en el grupo de dosis alta en comparación con los de los grupos de dosis baja e intermedia. Para valorar si esto era o no importante, se realizó un test de Chi-cuadrado de Pearson cuyo resultado no fue significativo ( $p = 0,128$ ), indicando que aunque parecía haber una tendencia a no requerir una dosis muy alta si se era portador del alelo C-1189 esto no se puede concluir de forma definitiva: se necesitaría realizar estudios con un mayor número de pacientes para confirmar dicha tendencia.

En el modelo final se incluyeron la edad y las variantes CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3. Los resultados de este modelo se presentan en la **tabla 6**. Para medir si existía discrepancia entre lo que predecía el modelo y lo que se observaba en los datos obtenidos realizamos un test de bondad de ajuste de *Pearson*. En este caso no existió discrepancia ya que el resultado no fue significativo ( $p = 0,125$ ) y esto indicó la validez del modelo utilizado.

Tabla 6. Modelo multivariante.

Variante	OR Ajustada	IC 95%	P (wald)
<b>CYP2C9*3</b>	6,02	1,53-23,64	0,0101
<b>CYP2C9*2</b>	2,70	1,09-6,73	0,0325
<b>Edad (años)</b>	1,12	1,07-1,17	<0,0001

Test de bondad de ajuste:  $p = 0,125$ .

Los portadores de CYP2C9\*3 presentaban una probabilidad notablemente elevada (seis veces mayor) de requerir una dosis menor de acenocumarol en comparación con los no portadores de esta variante alélica. También los portadores de CYP2C9\*2 tenían una mayor probabilidad de requerir menos acenocumarol que los no portadores, si bien ésta no era tan acusada como en el caso de CYP2C9\*3.

Otro resultado destacable y novedoso es el que hace referencia al efecto de la edad: por cada año aumenta un 12% la probabilidad de necesitar una dosis baja de acenocumarol. Nuestro estudio es, por tanto, el primero que atribuye a la edad un efecto sobre el requerimiento de este anticoagulante.

Una vez analizada cada variable por separado, quisimos estudiar si existían interacciones entre ellas que condicionaran las dosis requeridas de fármaco: se estudió la interacción entre las variantes CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3 para ver si el efecto de una variante dependía de la presencia de la otra, obteniéndose un resultado no significativo ( $p = 0,78$ ), lo que indica que no existe tal interacción; a continuación se evaluó la interacción entre CYP2C9\*2 y la edad para ver si el efecto de la edad dependía de la presencia de la variante CYP2C9\*2: el resultado tampoco fue significativo ( $p = 0,27$ ), como tampoco lo fue el obtenido al analizar la interacción entre la edad y CYP2C9\*3 ( $p = 0,43$ ). En definitiva, al no existir ninguna interacción entre las tres variables, aceptamos el modelo presentado en la tabla 13 como modelo final: tanto la variante CYP2C9\*3 como la CYP2C9\*2 y la edad influyen por sí mismas en el requerimiento de acenocumarol de forma significativa.

Para profundizar en el gran efecto de CYP2C9\*3 sobre las dosis de acenocumarol realizamos un test *T de Student*, con la intención de evaluar las diferencias en los requerimientos de este anticoagulante en el grupo de dosis baja entre portadores y no portadores de la variante: dentro de ese grupo, los portadores de CYP2C9\*3 requerían dosis aún menores que los no portadores. Para corroborar este hallazgo original de la importante influencia de la variante 2C9\*3, pudimos describir por primera vez en la literatura médica un paciente portador homocigoto que durante el tratamiento con acenocumarol precisó dosis extre-

madamente bajas de acenocumarol (entre 1,25 y 5 mg semanales) a pesar de lo cual presentó periodos de coagulación supratrapéutica y un episodio de hemorragia digestiva grave.

#### Secuenciación del gen del citocromo P-450 CYP2C9

Se secuenciaron los nueve exones del gen del citocromo P-450 CYP2C9, incluidas las regiones intrónicas adyacentes, en un grupo seleccionado de pacientes que, por sus características (requerimientos de dosis baja o alta de acenocumarol sin condicionantes genéticos conocidos), contaban con mayores posibilidades de ser portadores de algún factor genético con influencia en las dosis del fármaco. No se observaron anomalías en la secuencia de los pacientes.

#### Secuenciación de la región del gen del factor VII de la coagulación que codifica el propéptido

Con la hipótesis de que podría existir alguna variante en el propéptido del factor VII de la coagulación que explicara la sensibilidad al acenocumarol en nuestros pacientes se intentaron identificar variantes en el propéptido del factor VII en un grupo seleccionado de diez pacientes con bajos requerimientos de acenocumarol que no recibían fármacos que alteraran su metabolización ni eran portadores de CYP2C9\*3. De nuevo encontramos que ninguno de ellos tenía alteraciones en la secuencia del propéptido.

## DISCUSIÓN

Los datos obtenidos en este trabajo demuestran por primera vez que las variantes CYP2C9\*3 y CYP2C9\*2 aumentan la sensibilidad al efecto anticoagulante del acenocumarol pero, a diferencia de trabajos previos realizados con warfarina, la variante CYP2C9\*3 tiene un efecto mucho mayor que la variante CYP2C9\*2. Asimismo, demostramos por primera vez que la edad del paciente condiciona la sensibilidad al acenocumarol. Por otro lado, las variantes Ile181Leu y Leu208Val del exón 4 de CYP2C9, no existen y en realidad son artefactos debidos al empleo de una técnica inadecuada de amplificación del DNA. La variante C-1189T del promotor de CYP2C9 no parece tener un papel importante en

la sensibilidad al acenocumarol. Aunque no hemos encontrado nuevas variantes, creemos que éstas existen y que deberían buscarse en grupos seleccionados de pacientes particularmente sensibles o resistentes al acenocumarol cuya peculiar respuesta al tratamiento no pueda explicarse por los factores genéticos o ambientales conocidos hasta el momento. Finalmente, podemos decir que la sensibilidad a los ACO no se puede explicar por un único factor, sino que se debe a la interacción de múltiples factores genéticos y ambientales, como lo demuestran nuestros resultados. El conocimiento de estos factores permitirá personalizar el tratamiento y de este modo se aumentará la seguridad de la terapéutica anticoagulante. Por este motivo, nuestros resultados tienen trascendencia clínica ya que contribuyen al conocimiento de los factores con influencia en la sensibilidad al efecto anticoagulante del acenocumarol.

## CONCLUSIONES

1. Hemos demostrado por primera vez que ser portador de la variante CYP2C9\*3 se asocia con una mayor probabilidad de precisar una dosis baja de acenocumarol.
2. Los pacientes portadores de la variante CYP2C9\*2 tienen una probabilidad entre dos y tres veces mayor de precisar una dosis más baja de acenocumarol que los no portadores de esta variante alélica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, Deykin D. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001;119(1 Suppl):8S-21S.
2. Thijssen HH, Flinois JP, Beaune PH. Cytochrome P4502C9 is the principal catalyst of racemic acenocoumarol hydroxylation reactions in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2000;28:1284-90.
3. Werck-Reichhart D, Feyereisen R. Cytochromes P450: a success story. *Genome Biol* 2000;1:REVIEWS3003.
4. Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:349-55.
5. Contrariamente a lo que se ha descrito en la literatura con la warfarina, la variante alélica 2C9\*3 del citocromo P-450 condiciona mucho más la sensibilidad al tratamiento con acenocumarol que la variante 2C9\*2.
4. La edad es un factor muy importante en la sensibilidad al tratamiento anticoagulante oral con acenocumarol, ya que por cada año de edad la probabilidad de necesitar una dosis baja de acenocumarol se incrementa un 12%.
5. Las variantes alélicas Ile181Leu y Leu208Val del citocromo P-450 CYP2C9 no existen,
6. Hemos demostrado por primera vez en una población caucásica la presencia de la variante C en la posición -1189 del promotor de CYP2C9. Esta variante se encuentra en desequilibrio de ligamiento con CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3 y no tiene influencia en la sensibilidad al tratamiento anticoagulante con acenocumarol.
7. No hemos encontrado nuevas variantes de CYP2C9 en una serie de pacientes seleccionados por su muy alta o muy baja sensibilidad al acenocumarol y carentes de otros factores que la expliquen, ni tampoco mutaciones en el propéptido del factor VII de la coagulación en el grupo de pacientes con muy alta sensibilidad al acenocumarol y carentes de otros factores que la expliquen.
5. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999;353:717-9.
6. Taube J, Halsall D, Baglin T. Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment. *Blood* 2000;96:1816-9.
7. Margaglione M, Colaizzo D, D'Andrea G, Brancaccio V, Ciampa A, Grandone E, Di Minno G. Genetic modulation of oral anticoagulation with warfarin. *Thromb Haemost* 2000;84:775-8.



## Artículo Original

# *Evaluación del crecimiento fetal por ultrasonografía, relación con los resultados neonatales inmediatos\**

*Fetal growth evaluation through ultrasound scan, and it's relation with immediate newborn results.*

***Dra. Martha Velgara de Apuril<sup>1</sup>***

## RESUMEN

El crecimiento fetal humano es un proceso muy complejo que se determina en el tiempo y en donde interactúan factores intrínsecos y extrínsecos. Un buen diagnóstico ecográfico del crecimiento fetal humano es importante, ya que el presente y futuro del recién nacido está íntimamente ligado a esta etapa de la vida. Uno de los riesgos bien conocidos es la restricción del crecimiento intrauterino que llega al 10% en poblaciones de riesgos y se observa en un 5% en la población general. Para poder detectarlo, debemos estudiar todo el entorno fetal, a la madre, medir (biometrías) las distintas partes anatómicas del feto. Las anomalías en el crecimiento y desarrollo fetal, es conocido por su bajo peso al nacer, mayor morbilidad y mortalidad. Tienen mayor deterioro de su calidad de vida futura. **Objetivo:** conocer la concordancia entre la edad gestacional por la fecha de la última menstruación y la ecografía. Determinar el porcentaje de pacientes que presentan diferencias en 1 - 2 y 3 semanas entre la fecha de última regla y el examen ecográfico de primero, segundo y tercer trimestre, estos resultados a su vez relacionar con el test de Capurro. Determinar la frecuencia de diferencias. **Material y método:** El estudio es descriptivo temporalmente prospectivo de casos consecutivos en una población de 161 mujeres grávidas con feto único que asistieron al Centro Materno Infantil de Hospital de Clínicas para su evaluación ecográfica, sumaron 322 observaciones, con los criterios de inclusión preestablecidos durante los años 2002 al 2004, luego se relacionó con los resultados neonatales inmediatos para valorar las patologías detectadas y contribuir al manejo oportuno y adecuado. Muestreo no probabilístico de casos consecutivos. **Resultados:** En el primer trimestre de la gestación la concordancia entre la clínica, el examen ecográfico y el test de Capurro fue de 88 y 86% para diferencias de 1 semana. 91 y 92% si las diferencias llegan a 2 semanas. En el segundo trimestre, los hallazgos de concordancia entre la clínica y la ecografía, este a vez con el test de Capurro fue de 84 y 73%. En cambio llegó a 92 y 93% si la diferencia eran 2 semanas. Para un nivel de confianza del 90% El crecimiento fetal observado por trimestres mostró variaciones de incrementos de casos del p 3 y p10. **Conclusiones:** Los recién nacidos, 81% adecuados para la edad gestacional, observación igual al prenatal. 13% pequeños para la edad gestacional. 6% grandes o macrosómicos. Es-

1) Docente. Cátedra de Ginecología y Obstetricia. Jefa de sala -Centro Materno-Infantil-Hospital de Clínicas

\*) Tesis presentada en el 2006. FCM- UNA



tas anormalidades se asociaron a morbilidades del 15.5%(n=25) que requirió el ingreso a terapia intensiva.

**Palabras claves:** EG (Edad gestacional), FUM (fecha ultima menstruación), RC (restricción del crecimiento in útero), RN (recién nacidos) Test de Capurro (test neonatal para estimar la edad)

## SUMMARY

Human fetal growth is a very complex process, which is determined through time, where many extrinsic and intrinsic factors are involved. A well done diagnosis of human fetal growth is of paramount importance, because the newborn's present and future life is intimately connected with this part of their life. One of the well known risks is the issued intrauterine growth which reaches 10% in a population at risk, and 5% in general population. Issued growth is characterized by low weight, an increased of morbidity and mortality. And a major damage of their future life quality. **Objectives:** -Determine the concordance between the gestational age by the first day of last menstrual period and the ultrasound scan. Determine the percentage of patients that show a variation in their 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, and 3<sup>rd</sup> trimester ultrasound test, all these results according to Capurro's test. -Determine the variable's frequency. **Materials and Method:** The descriptive study is temporary predictable in consecutive cases in a population of 161 pregnant women with unique fetus that assisted to the "Centro Materno Infantil del Hospital de Clínicas" for their ultrasound scan, giving as result 332 observations, with the inclusion criteria previously established since year 2002 to 2004; then we relate these observations with the neonatal immediate results, this way we contribute to the appropriate care of detected pathologies. There are no probable samplings of consecutive cases. **Results:** In the first gestational trimester, the clinic, the ultrasound scan, and the Capurro's test, was of 86 and 88% for a week's variation. 91 and 92% if the variation reached two weeks. 90% for a confidence level, the three-month observed fetal growth showed variation of an increased number of cases of the p3 and p10. **Conclusions:** Among the newborn, 81% were adequate for their gestational age, and 13% were small according to their gestational age. 6% were Large for gestational age (LGA). These abnormalities are associated with a 15.5% of morbidity (n=25), which required an intense therapy admission.

**Key Words:** GE (gestational age), FUM (last date of menstrual period), RC(Issued intrauterine growth), RN ( newborn) Test de Capurro (Capurro's test)

El crecimiento fetal humano, es proceso en el cual aumenta la masa celular del feto, mediante el incremento del número y tamaño de sus células así como de la matriz intercelular. En cambio desarrollo, es el proceso por el cual logran progresivamente adquirir capacidad funcional todos sus sistemas y regulaciones fisiológicas.

El crecimiento fetal humano se lo clasifica en dos etapas divididas en cuatro fases; la primera etapa es exponencial con diferenciación de órganos y sistemas (que comprende las dos primeras fases) y la segunda etapa que llega hasta el nacimiento, es lineal y fundamentalmente madurativo. <sup>(1)</sup>

La velocidad de crecimiento fetal esta dada en principio por un potencial intrínseco de base genética, y superpuesto a esto modificándolo considerablemente, otros dos reguladores del crecimiento intrauterino: el factor hormonal fundamentalmente fetal y el regulador ambiental que lo limita o favorece.

Uno de los principales requisitos para que el crecimiento fetal se desarrolle sin contratiempos es la existencia de una circulación materno-fetal adecuada.

Los nutrientes, electrolitos, agua y glucosa, además del oxígeno solo pueden llegar al feto si esta circulación cumple con determinadas condiciones anatómicas y fisiológicas. La disponibilidad de estos sustratos puede verse limitada por ciertos estados patológicos que afectan a la madre, la placenta y al feto. <sup>(2, 3,4)</sup>

Se han publicados numerosos artículos sobre el tema en la literatura mundial; así, el impulso definitivo a los estudios lo dieron Lubchenko y cols., en 1963 con valores antropométricos, estableciendo curvas de percentiles relacionando peso y edad gestacional desde la semana 24 a las 42. El distinto nivel social y económico, la altura, la raza y otros, explican que estas curvas no son superponibles. Así las curvas elaboradas en España, Francia e Italia son más altas que la de Lubchenko (Denver, Colorado que está a 1584 metros sobre el nivel del mar) pero más bajas que la de los suecos. <sup>(5)</sup>

Los exámenes por ultrasonidos, proporcionan entre otros, información acerca del crecimiento fetal. Nos ayudan a determinar no solo la edad gestacional también el peso aproximado en función a las medidas biométricas, así como diagnosticar los trastornos del crecimiento y su contribución al diagnóstico de muchas anomalías. <sup>(6,7)</sup>

La exactitud de las fórmulas utilizadas para calcular el peso aumenta a medida que lo hace el número de partes corporales medidas. Se consigue una medición más exacta cuando se toman medidas de la cabeza, el abdomen y el fémur. <sup>(8)</sup> Depende en gran medida de todo esto para adelantar el nacimiento en aquellos fetos, de menor peso de lo que corresponde

para su edad gestacional, porque la placenta puede resultar insuficiente en la administración de nutrientes y oxígeno, estando mejor el feto en manos del neonatólogo que intra útero. <sup>(9,10)</sup>

Si el feto fuera grande y de término, puede estar indicada una cesárea, y más aun en mujeres con diabetes. <sup>(11,12)</sup>

Conociendo la importancia de las medidas fetales, estas forman parte de la ecografía obstétrica, nos abocaremos a estudiar algunos parámetros biométricos de mayor utilidad utilizados en nuestro servicio. Para trabajar, empleamos la tabla de Hadlock y col. entre otros como referencia. <sup>(11, 13,17)</sup> En primer lugar, citaremos al diámetro biparietal (DBP) empleado habitualmente para establecer la edad gestacional y valorar con las curvas de crecimiento fetal su evolución. Es uno de parámetros más estudiados por su accesibilidad, pero debemos conocer sus limitaciones. <sup>(13,14)</sup>

En 1968 Campbell observó en 35 casos de recién nacidos por cesárea, discrepancias inferiores a 0,5 mm en 43% (15 casos), entre 0,5 y 1 mm 23% (8 casos) y diferencias entre 1-2 mm en 28,5% (10 casos), mayores a 2 mm en el 5,5%, el error medio obtenido en el estudio fue de 0,8 mm, con un máximo de 3,5 mm. <sup>(15)</sup>

Kurtz <sup>(16)</sup> y Hadlock <sup>(17)</sup> señalan que existe gran diferencia entre los datos obtenidos antes y después de 1974 debido a la introducción de la escala de grises a partir de 1972. En el 90% de los casos el error fue de  $\pm 2$  mm, pero algunas variaciones alcanzaron 4-5 mm.

En el primer trimestre, la exactitud para predecir la edad gestacional fue establecida de manera clara con la longitud cráneo-nalgas (LCN), entre la 7 y 13 semanas, es de  $\pm 5$  a 7 días. Artículos publicados en la década de los noventa han demostrado que el DBP medido entre las semanas 20 y 24 tiene exactitud comparable. <sup>(18,19, 20, 21)</sup>

En 1985 Campbell <sup>(20)</sup> informó sobre un 84,7% de casos cuyo parto se produjo con un margen de  $\pm 2$  semanas cuando la fecha de la última regla era bien conocida. Mediante la LCN obtuvo una predicción correcta 84,6% y un DBP practicado a las 12-18 semanas dio una predicción correcta en 89,4%.

Se afirma que una medida de LCN a las 7 semanas y en DBP a las 24 semanas tienen la misma exactitud equivalente a  $\pm 5$  a 7 días. <sup>(21,22)</sup>

En el trabajo de Campbell a partir de la medida del DBP entre las 20 y 30 semanas, la línea de regresión permite establecer la edad gestacional con un margen de  $\pm 9$  días en el 95% de los casos. <sup>(23)</sup> Sabbagha et al demostraron una exactitud similar con medidas del DBP en gestaciones no superiores a las 29 semanas y aconsejan la medición del DBP en ges-

taciones de riesgo entre las 20-25 semanas. <sup>(24)</sup>

A lo largo del tercer trimestre, el DBP se muestra como método inexacto para valorar la edad gestacional. <sup>(25)</sup>

En cuanto al perímetro cefálico (PC o CC), en el tercer trimestre, tiene una exactitud de  $\pm 2-3$  semanas y para otros la correlación es de  $\pm 1$  semana. <sup>(26,27)</sup>

Hadlock y col. consideran que el perímetro cefálico es una buena medida predictiva de la edad gestacional, pero no tanto como el DBP cuando la forma de la cabeza es normal, es decir descartando la braquicefalia o dolicocefalia. En cambio con el uso de las curvas de crecimiento, el perímetro cefálico es más preciso desde el punto de vista conceptual ya que es independiente de la forma de la cabeza. <sup>(27)</sup>

Al hablar del perímetro abdominal (CIA ABD) decimos que constituye un elemento fundamental para valorar el crecimiento del feto, también se correlaciona con la edad gestacional para valorar el peso. <sup>(28,29)</sup> Los estudios prenatales, han permitido hacer un diagnóstico temprano de las alteraciones del crecimiento, los valores obtenidos se traspolan a la tabla de crecimiento de referencia y se establecen los percentiles. Existen diferencias en función del sexo, la raza y la presencia de enfermedades maternas como la diabetes, la hipertensión arterial y en general todas aquellas que alteran el crecimiento fetal. Se sabe que los varones tienen una medida abdominal mayor que las mujeres a partir de las 28 semanas. También difiere si valoramos de una región a otra, los europeos tienen mayor medida que los de la India por ejemplo. <sup>(30)</sup>

En relación a la medición de las extremidades, tomamos como parámetro la longitud femoral (LF) en este trabajo, cuya finalidad justifica para valorar también la edad gestacional cuando existe dificultad para medir el DBP o PC. Define, además que las comparaciones en relación con las otras medidas citadas y el perímetro abdominal, descarte la presencia de procesos dismórficos que afecten las extremidades, mediante la valoración del crecimiento y la ecoestructura. <sup>(31)</sup>

En dos artículos de Hadlock, el margen de error observado entre las semanas 18-24 fue de  $\pm 11,6$  días pero el valor predictivo de la edad gestacional disminuía a medida que se acercaba el final de la gestación, siendo de  $\pm 22,7$  días entre las semanas 36 a 42. <sup>(32)</sup>

En relación al peso; existen tablas de correlación entre el cálculo de la edad gestacional y el peso estimado para ese tiempo, pudiendo agruparse en percentiles adecuados o no a la edad gestacional. Se generan a partir de dicha observación la clasificación en bajo o alto riesgo en los sistemas de puntuación de los embarazos con menor o mayor riesgo. La res-

tricción del crecimiento o retardo del crecimiento intrauterino como se lo conocía anteriormente (RC o RCIU) es considerado de riesgo y que debemos diagnosticar. <sup>(33)</sup> Los trabajos nacionales publicados sobre la edad gestacional y el crecimiento fetal a través de biometrías como el DBP y el fémur son de Centurión Bogado <sup>(34)</sup> y otro, el de Peris Manchini, <sup>(35)</sup> traspolados a nuestro tiempo observamos necesario incorporar más mediciones biométricas, como la longitud cráneo- nalgá (LCN), la circunferencia cefálica (CC) la circunferencia abdominal (CA) parámetros útiles hoy día, mundialmente aceptados para evaluar el desarrollo y crecimiento fetal. Con esta técnica se podrá detectar temprano algunas anomalías como la restricción del crecimiento (RC o RCIU) y contribuir de esta manera a intentar disminuir las consecuencias que se citan por esta causa.

La RC se acompaña de bajo peso, menor circunferencia cefálica, menor talla y tienen mayor deterioro en su calidad de vida futura; a esto se debe sumar una mayor morbimortalidad perinatal. <sup>(36)</sup> Algunos trabajos seguidos en el tiempo relacionan la RC con menor coeficiente intelectual y más probabilidades de sufrir hipertensión arterial en la adolescencia. Las mujeres con este diagnóstico al nacer, al ser madres tienen 2,2 veces más tendencia de desarrollar hijos con esta patología y desarrollar diabetes gestacional. El seguimiento en el tiempo permitirá conocer el patrón de crecimiento de los fetos. <sup>(37)</sup>

Ahora bien, conociendo toda la importancia según la literatura, el objetivo de este trabajo es describir los exámenes perinatales de casos consecutivos para valorar, crecimiento fetal por ultrasonografía a través de las mediciones biométricas, en las madres con embarazo único y relacionar con los resultados neonatales inmediatos en el Centro Materno-Infantil del Hospital de Clínicas, Cátedra de Ginecología y Obstetricia de la Universidad Nacional de Asunción y contribuir con uno de los métodos auxiliares, al manejo oportuno y adecuado de las patologías citadas.

## OBJETIVO GENERAL

Determinar la concordancia entre la edad gestacional por FUM y ecografía en embarazadas con gestación única que consultan al Departamento de Medicina Perinatal del Hospital clínicas entre el 2002 al 2003.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la frecuencia de pacientes que presentan una diferencia de hasta 1 semana en la edad gestacional por FUM y por ecografía en el primer trimestre.

2. Determinar la frecuencia de pacientes que presentan una diferencia de hasta 2 semanas en la edad gestacional por FUM y por ecografía en el segundo y tercer trimestres.
3. Determinar la frecuencia de pacientes que presentan una diferencia de hasta 1 semana en la edad gestacional por ecografía en el primer trimestre y el test de Capurro neonatal.
4. Determinar la frecuencia de pacientes que presentan una diferencia de hasta 2 semanas en la edad gestacional por ecografía en el segundo y tercer trimestres y el test de Capurro neonatal.
5. Determinar la curva de crecimiento fetal según edad gestacional por biometría de Hadlock
6. Establecer el percentil de crecimiento fetal según peso y edad gestacional por trimestre.
7. Determinar las características maternas relacionadas al crecimiento intrauterino: edad, paridad, ganancia de peso, presión arterial y altura uterina al ingreso.

## MATERIAL Y MÉTODO

**Diseño:** el estudio es observacional descriptivo temporalmente prospectivo de casos consecutivos.

**Población estudiada.** Mujeres que cursaban embarazo único de primer o segundo y tercer trimestre y que acudieron al Departamento de Medicina Perinatal y dieron a luz en el Servicio Materno-Infantil del Hospital de Clínicas en el 2002 al 2003 o hasta completar el tamaño de la muestra.

**Criterios de inclusión.** Es este estudio fueron incluidas mujeres embarazadas:

- con diagnóstico de gestación única a quienes se les realizaron dos controles ecográficos como mínimo (primer y segundo trimestre o segundo y tercer o primer y tercer trimestres) y que dieron a luz en el servicio del CMI del Hospital de Clínicas.
- en quienes los estudios de observación ecográfica prenatal fueron realizados por el personal Médico del Departamento.
- en quienes la evaluación fue comparada con los parámetros biométricos de la tabla de Hadlock cuyo protocolo forma parte del sistema de medidas incluidas en el software.
- en quienes, el control ecográfico ha incluido los datos biométricos como la LCN, el DBP, HL, CIA abdominal, CIA cefálica, peso. FUM fiable y en ausencia de este, un examen de primer trimestre.
- El volumen del líquido amniótico normal en forma cualitativa o cuantitativa.

- Anatomía del feto sin anomalías estructurales mayores.

#### **Criterios de exclusión**

- Mujeres embarazadas que no dieron a luz en el servicio.
- Todas aquellas que en el primer examen presentaron criterios de anomalías estructurales.
- Estudios realizados por otros profesionales no pertenecientes al departamento
- Los estudios que no incluyan los datos biométricos citados en los criterios de inclusión.
- Embarazo múltiple.
- Mediciones en base a otras tablas diferentes a la de Hadlock y col.
- Presencia de polihramnios u oligohidramnios severo.

**Tipo de muestreo:** No probabilístico de casos consecutivos

#### **Mediciones**

Variables:

1. Edad gestacional determinada por FUM, ecografía y el test de Capurro en el primer trimestre.
2. Edad gestacional determinada por FUM, ecografía y el test de Capurro en el segundo trimestre.
3. Edad gestacional determinada por FUM, ecografía y el test de Capurro en el tercer trimestre.

**Definición de variabilidad:** Variabilidad en la determinación de la edad gestacional por ecografía: es la diferencia o error de precisión de la edad gestacional por este método, expresada en semanas al momento de nacer

Por un lado se establece edad gestacional a partir de la fecha de la última menstruación segura, en ausencia de este dato, la edad se determina por ecografía utilizando las biometrias, que sirven para inferir la edad a partir del tamaño del feto y comprender la variabilidad que puede estar asociada con esa estimación. La variabilidad, por lo regular es secundaria a un error de medición o a una verdadera variabilidad biológica, que se expresa más o menos como dos desvíos estándar ( $\pm 2DE$ ) aplicables en un 95% de los fetos en una población normal. Las variabilidades establecidas son más, menos de uno a tres semanas, calculadas por trimestres durante la gestación y comparadas luego al momento de nacer<sup>(33)</sup>. Las diferencias son mayores cuando las estimaciones de la edad gestacional se establecen en el tercer trimestre que pueden llegar hasta 3 a 3,5 semanas en más o menos.<sup>(25, 26, 32)</sup>

Las variables dicotómicas fueron expresadas en forma de porcentajes.

Edad gestacional por FUM

Edad gestacional por ecografía: utilizando las BIOMETRÍAS citadas: como longitud máxima de embrión (LM) longitud cráneo-nalga (LCN), diámetro biparietal (DBP), circunferencia cefálica (CC), circunferencia abdominal (CA), longitud femoral (LF)

Edad establecida por el test de Capurro: Es la valoración morfológica y neurológica post natal analizado según criterios clínicos y de examen físico por el neonatólogo que con un sistema de puntaje proporcionará la edad gestacional (EG), con una precisión variable entre  $\pm 1$  y  $\pm 2$  semanas.

Otras variables:

- 1- Edad materna
- 2- Procedencia: capital, Dpto. central e interior.
- 3- Estado civil: se valora su condición de casada o unión libre y soltera.
- 4- Nivel educativo: primaria, media o universitaria.
- 5- Número de gestación
- 6- Ganancia de peso durante el periodo prenatal (Es la diferencia entre el peso obtenido al final del control prenatal y el peso conocido al inicio del embarazo.)
- 7- Presión arterial
- 8- Concentración de hemoglobina en sangre
- 9- Numero de controles en consulta prenatal
- 10- Maduración pulmonar (realizado o no antenatal.)
- 12- Altura uterina al ingreso.

#### **VARIABLES NEONATALES**

- 1- Peso del RN: en gramos (P/EG, A /EG, G/GE). Bajo peso: <2500 g, 2500 a 4000 g, >4000g (macrosómicos)
- 2- Puntuación del Apgar al minuto y a los cinco minutos. Para considerar asfixia perinatal al minuto la puntuación debe ser menor o igual 6 y sufrimiento fetal en vigilancia ante parto (alteración de la frecuencia cardíaca fetal y presencia de meconio)
- 3- Sexo
- 4- Vía del parto
- 5- Indicaciones de cirugía
- 6- Alta del recién nacido.
- 7- Morbilidad neonatal (se valora su ingreso a la UTI neonatal)
- 8- Mortalidad neonatal.

**Instrumentos de medición:** Se utilizó las normas internacionales para las mediciones biométricas utilizadas en forma rutinaria por el grupo de trabajo (*anexo 2*)

La tabla de medidas de Hadlock y col y la clasificación en percentiles del mismo autor se muestran en el *anexo 3*.

Se elaboró un cuestionario especialmente diseñado para recolectar la información en donde se consignaron los datos de las madres y recién nacidos (*anexo 4*).

#### **Cuestiones estadísticas. Cálculo del tamaño de la muestra:**

Para el cálculo del tamaño de la muestra se basó, en datos obtenidos por Hadlock y col, quienes reportan que el 90% aproximadamente de pacientes muestran diferencias de hasta una semana entre la edad gestacional por ecografía de primero y segundo trimestre con la fecha de la última menstruación conocida, al momento del nacimiento. <sup>(17,27,33)</sup> Tomando como la proporción esperada de 90% y un ancho de 10%, el número mínimo de embarazadas a ser estudiada es de 139 en EPI INFO 2002

#### **Gestión y análisis de datos**

Los datos fueron consignados en una planilla electrónica Excell y posteriormente analizados por el paquete estadístico EPI INFO 2002. La concordancia se analizó calculando la diferencia en la edad gestacional entre los dos métodos evaluados.

## **RESULTADOS**

El presente trabajo se realizó en una serie de 161 mujeres grávidas, un total de 322 estudios ecográficos, para evaluación de la edad gestacional y el crecimiento fetal, controlados en forma prospectiva en dos o tres observaciones de diagnóstico prenatal y valorados luego al nacimiento según protocolo. Se completó 643 exámenes al finalizar el estudio, en el Centro Materno Infantil del Hospital de Clínicas dependiente de la Universidad Nacional de Asunción con los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

#### **Características demográficas**

La muestra en su mayoría pertenece a una población adulta joven (16 a 40 años), siendo la franja etaria de mayor consulta entre 20 a 35 años, la edad promedio y desvío estándar fueron  $26,7 \pm 6,03$  años (fig. 19). El área de influencia y cobertura de nuestro hospital incluye Asunción y el departamento Central. La procedencia de las pacientes, observamos que 85,1% (n=137) procedían del departamento Central.

Según el estado civil, la muestra fue 47,2% (n=75) matrimonios, y en una proporción similar las uniones libres 26,1% (n=42) y las solteras 26,7% (n=43).

La educación del nivel medio: 42,9% (n=69) y sumado al grupo de universitarias que no han concluido la carrera alcanzan un 53%. La primaria completa se observó en el 36,7% (n=59) y la universitaria completa 8,7% (n=14). El 5,6% (n=9) no concluyó la primaria.

**Antecedentes clínicos:** El 71% (n=114) de las

embarazadas concurren al Departamento de Salud Reproductiva en consulta prenatal en forma suficiente (6 a 10 veces) durante el embarazo. La primera consulta prenatal, fue en el primer trimestre 48% (n=78) de los casos, en el segundo trimestre 47% (n=75), y en el tercer trimestre 5% (n=8) (fig.24).

El 49,1% (n=79) de las madres son primigestas, 25,5%(n=41) secundigestas, y 12%(n=20) tercigestas, las demás multiparas y grandes multiparas.

La ganancia de peso considerada es la diferencia entre el peso al comienzo y final de la consulta prenatal antes de la internación. Los valores en este grupo de gestantes oscilaron entre 6 a 21 kg. El 40% de las embarazadas presentó una ganancia de peso entre 10 a 13 kg, 30% entre 6 a 9 kg y 28 % más de 14 kg

Con relación a la talla materna: Se encontró que el 33% de las embarazadas presentaba entre 157 a 161cm. La talla mediana fue de 160cm y el intervalo estuvo entre 145 a 176cm

Los valores de presión arterial; medidos en mm de Hg registrados al ingreso, fueron normales en el 85,7% (n=138) y patológicas en el 14,3% (n=23).

Las pruebas de laboratorio incluidas en el estudio; fueron realizadas en la consulta prenatal y otra próxima, a la fecha de nacimiento o a su ingreso al hospital. De todos los exámenes se tomó el nivel de hemoglobina para valorar el estado general de la embarazada. Los valores de la hemoglobina variaron entre 10 a 15 gr/dL, siendo el valor promedio y el DE de  $11,6 \pm 1,1$  g/dL

Un 16% de la gestantes (n=25) requirió madurar el pulmón fetal por amenaza de parto prematuro (APP) y rotura prematura de membranas (RPM). El 84% (n=136) de la muestra no la requirió. El grupo con control prenatal insuficiente, se asoció en el 17% con la necesidad de este soporte terapéutico y la hipertensión en el 39%. La medicación ayudó a disminuir los índices morbimortalidad.

La altura uterina medida en centímetros; representa indirectamente el crecimiento fetal, oscilando los valores de la altura uterina en este estudio entre 26 a 40cm, la mediana fue de 34cm.

El 83% (n=134) ingresó por trabajo de parto en fase inicial o en período activo. Por molestias en bajo vientre 11% (n=18), por hipertensión arterial 3% (n=4), genitorragia por placenta previa 1,2%, rotura prematura de membranas 1,2 % (n=2) entre otras.

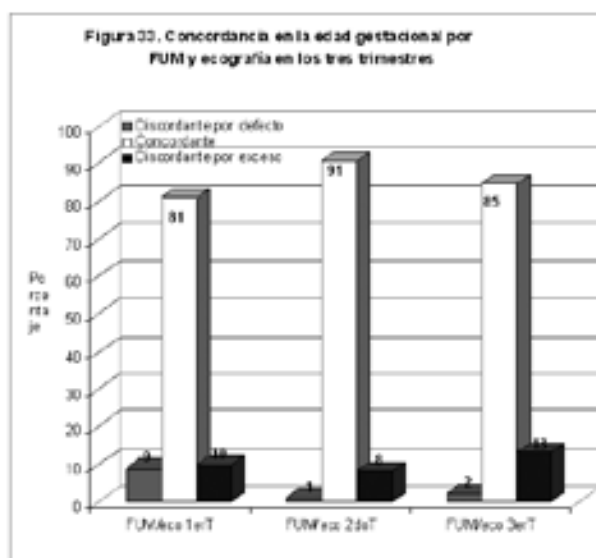
#### **Diferencia entre la edad gestacional por FUM y por ecografía.**

En la tabla 10 se muestra la distribución del número de gestantes según la diferencia en la edad gestacional por FUM y por ecografía en los tres trimestres. En el 52,8 %, 51,1% y 35% la edad gestacional

TABLA 10. Distribución del número de gestantes por diferencia en la edad gestacional por FUM y ecografía

Diferencia en la edad gestacional en semanas	FUM/Eco 1er trimestre n (%)	FUM /Eco 2do trimestre n (%)	FUM/Eco 3er trimestre n (%)
-8	1 (1,9%)	-	-
-4	1 (1,9%)	-	-
-3	1 (1,9%)	1 (0,7%)	2 (1,6%)
-2	2 (3,8%)	2 (1,4%)	9 (7,3%)
-1	16 (30,2%)	22 (15,6%)	17 (13,8%)
0	28 (52,8%)	72 (51,1%)	43 (35,0%)
1	3 (5,7%)	25 (17,7%)	28 (22,8%)
2	-	8 (5,7%)	8 (6,5%)
3	-	6 (4,3%)	10 (8,1%)
4	-	4 (2,8%)	5 (4,1%)
5	1 (1,9%)	1 (0,7%)	1 (0,8%)
<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>141</b>	<b>123</b>

Nota: Los números en rojo indican la concordancia entre los dos métodos



fue la misma por la FUM y la ecografía en el primer, segundo y tercer trimestre, respectivamente.

Se consideró que los dos métodos eran concordantes en el primer trimestre cuando había una diferencia de hasta 1 semana; para el segundo y tercer trimestres hasta dos semanas de diferencia. El 88,7% (n=47) de las gestantes presentó una diferencia de hasta una semana (-1, 0 y +1) en la edad gestacional medido por FUM y la ecografía en el primer trimestre. El 91,5% (129/141) y 85,4% (105/123) de las gestantes presentaron una diferencia de hasta dos semanas (-2, -1, 0, +1 y +2) en la edad gestacional medido por FUM y la ecografía en el segundo y tercer trimestres, respectivamente. La discordancia entre los dos métodos evaluados fue mayor por exceso: 10%, 8% y 13%, respectivamente (ver tabla 10 y fig.33).

### Diferencia entre la edad gestacional por el test de Capurro y ecografía.

En la **tabla 11** se muestra la distribución del número de gestantes según la diferencia en la edad gestacional por el test de Capurro al nacimiento y por ecografía en los tres trimestres. En el 29,1%, 34,5% y 28,3% la edad gestacional fue la misma por Capurro y ecografía en el primer, segundo y tercer trimestre, respectivamente.

El 65,4% (36/55) de las gestantes presentó una diferencia de hasta una semana (-1, 0 y +1) en la edad gestacional medida por el test de Capurro en el momento del nacimiento y la ecografía en el primer trimestre. El 93,6% (132/141) y 81,7% (103/126) de las gestantes presentaron una diferencia de hasta dos semanas (-2, -1, 0, +1 y +2) en la edad gestacional medida por los dos métodos mencionados en el segundo y tercer trimestres, respectivamente.

El mayor porcentaje de discordancia del test de Capurro con respecto a la ecografía fue por exceso, 29%, 6% y 16% el primer, segundo y tercer trimestre, respectivamente (ver tabla 11 y fig.34).

### Diferencia entre la edad gestacional por el test de Capurro y FUM.

En la **tabla 12** se muestra la distribución del número de gestantes según la diferencia en la edad gestacional por FUM y por el test de Capurro en el momento del nacimiento. En el 30,1% edad gestacional fue la misma por Capurro y FUM.

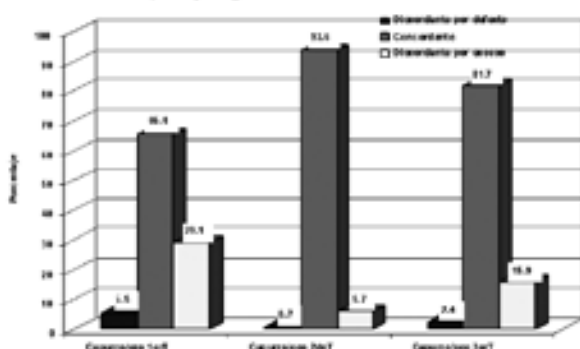
Para determinar la concordancia entre los dos métodos se consideran hasta dos semanas de variación, encontrándose que el 91% (142/156) de las gestantes presentó una diferencia de hasta dos semanas (-2, -1, 0, +1 y +2) en la edad gestacional medido por los dos métodos.

**TABLA 11.** Distribución del número de gestantes por diferencia en la edad gestacional entre el test de Capurro y la ecografía

Diferencia en la edad gestacional en semanas	Capurro/Eco-1er. trimestre n (%)	Capurro/Eco-2do trimestre n (%)	Capurro/Eco-3er trimestre n (%)
-4	2 (3,6%)	-	2 (1,6%)
-3	-	1 (0,7%)	1 (0,8%)
-2	1 (1,8%)	6 (4,2%)	11 (8,7%)
-1	9 (16,4%)	18 (12,7%)	17 (13,5%)
0	16 (29,1%)	49 (34,5%)	36 (28,6%)
1	11 (20%)	36 (25,4%)	28 (22,2%)
2	13 (23,6%)	23 (16,2%)	11 (8,7%)
3	2 (3,6%)	5 (3,5%)	11 (8,7%)
4	1 (1,8%)	2 (1,4%)	6 (4,7%)
5	-	1 (0,7%)	2 (1,6%)
6	-	-	1 (0,8%)
<b>Total</b>	<b>55</b>	<b>141</b>	<b>126</b>

*Nota: Los números en rojo indican la concordancia entre los dos métodos.*

**Figura 34.** Concordancia en la edad gestacional por test de Capurro y ecografía en los tres trimestres



En la **figura 36** se representa la curva de crecimiento por longitud femoral, este muestra un patrón homogéneo en línea ascendente hasta el final de la gestación. Los puntos de dispersión que se hallan fuera del percentil 50 indican una medición menor para la edad gestacional.

La curva del diámetro biparietal presenta un crecimiento homogéneo ascendente con meseta a partir de las 37-38 semanas. (*Ver fig. 37*)

En cambio, en la **figura 38**, la curva de crecimiento abdominal es más ascendente hasta el final de la gestación. Los puntos dispersos por debajo de la línea de tendencia evidencia el percentil donde se halla ubicado, con crecimiento mínimo o ausente para la edad esperada, corroborado al nacer

La **figura 39** es la representación de la curva de crecimiento por circunferencia cefálica. Muestra una tendencia ascendente hasta las 34 semanas y luego permanece en meseta por crecimiento mínimo.

La mayor proporción de nacimientos fue por cesáreas (56,5%). Las indicaciones fueron: alteración

**TABLA 12.** Distribución del número de gestantes por diferencia en la edad gestacional por FUM y test de Capurro

Diferencia en la edad gestacional en semanas	n (%)	n(%)
-5	1 (0,6%)	4 (2,6%)
-4	1 (0,6%)	
-3	2 (1,3%)	
-2	15 (9,6%)	142 (91%)
-1	24 (15,4%)	
0	47 (30,1%)	
1	42 (26,9%)	
2	14 (9,0%)	
3	5 (3,2%)	10 (6,4%)
4	3 (1,9%)	
5	1 (0,6%)	
9	1 (0,6%)	
<b>Total</b>	<b>156</b>	

*Nota: Los números en rojo indican la concordancia entre los dos métodos.*

del bienestar fetal 39,6% (ABF=36), desproporción céfalo – pélvica 15,6% (DCP=14), presentaciones anómalas 13,3% (PA=12), cesáreas previas 11,1% (CA=10) (**fig.40**).

Los hallazgos en la intervención: líquido amniótico con volumen normal y claro en 111 casos (69%), meconial 21 casos (13%), oligoamnios acompañado o no de meconio en 8 casos (5%), circular de cordón en 26 casos (16%) y en proporción igual (0,6%) para nudo real, placenta previa y desprendimiento normo-placentario (DPN), y sin datos (SD) en las características del líquido en 10 casos (6%)



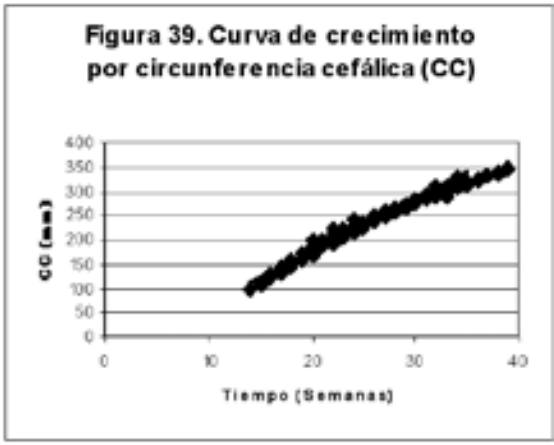
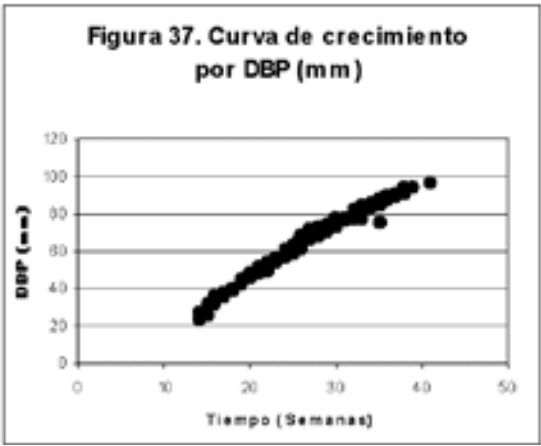
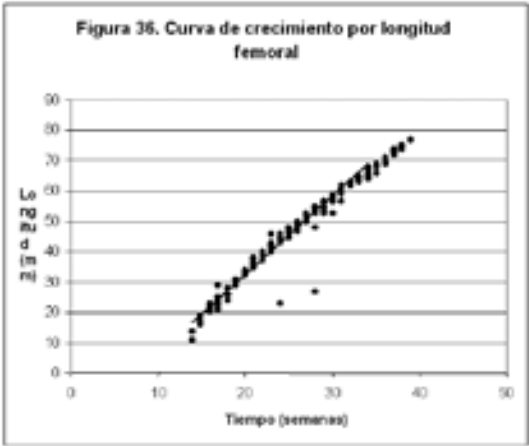


Tabla 13. Percentiles entre 2do y 3er Trimestre y Recién Nacido

Percentil	2do trimestre n(%)	3er trimestre n(%)	RN n(%)
P3	2 (1,3)	6 (4,2)	21 (13)
P5	0	1 (0,7)	
P10	6 (3,9)	12 (8,5)	130 (80,7)
P50	117 (76,9)	102 (71,8)	
P75	2 (1,3)	8 (5,6)	
P90	20 (13,2)	10 (7)	
P97	5 (3,3)	3 (2,1)	10 (6,2)
Total	152	142	161

**Comparación de percentiles entre 2do/ 3er. Trimestres y recién nacidos.**

La valoración del crecimiento fetal en las distintas etapas, se analiza comparando el peso estimado para la edad gestacional, en segundo y tercer trimestre, se considera la biometría abdominal, el diámetro biparietal y la longitud femoral fundamentalmente. La variación del crecimiento fetal observada por trimestres y agrupados en percentiles, por peso para la edad gestacional. Se evidencia un incremento del número de casos para los percentiles 3 y 10 del segundo

al tercer trimestre; en cambio hay una disminución en los fetos ubicados encima del percentil 90. Un total de 17,3% no se logró percentilar por no contar con el peso estimado para la edad (Tabla 13).

**Clasificación del Peso de los Recién Nacidos:** Esta clasificación se realizó en base a los datos proporcionados por el neonatólogo. El 81% (n=130) de los recién nacidos tuvo peso adecuado para la edad gestacional (A/EG), el 6,2% (n=10) fue grande (G/EG) y el 13% (n=21) pequeño (P/EG).



**Tabla 14. Características de los 160 RN**

Características del RN		n (%)
Sexo	M	84 (52)
	F	77 (48)
Puntuación del APGAR 1'	$\geq 7$	141 (88)
	$< 7$	19 (12)
Puntuación del APGAR 5'	$\geq 7$	160 (100)
	$< 7$	0
UTI		25 (15,5%)

**Tabla 14 Características de los recién nacidos.**

El 88,1% (n=141) de los recién nacidos presentó una puntuación de APGAR al minuto de  $\geq 7$  y a los 5 minutos el 100% presentó  $> 7$ . Se considera que un RN tiene asfixia perinatal cuando al minuto tiene una puntuación de APGAR de  $\leq 6$ , observándose esta característica en 19 (11,8%). Se constató un caso de óbito perinatal en feto de término diagnosticado ya en trabajo de parto activo con hallazgo de nudo real en cordón umbilical post parto.

El 84,4% (n= 136) de los RN no requirió internación y fueron dados de alta en 48 horas y el 15,5% (n= 25) ingresó a terapia intensiva (tabla 14). La proporción de varones (52,1%) y mujeres (47,8%) fue casi similar.

Del 15,5% (n=25) de la muestra de RN ingresados a la UTI, el 68% (n=17) presentó síndrome de distres respiratorio (SDR), 12%(n=3) e hiperbilirubinemias, 5% (n=2) con asfixia y taquipnea transitoria del recién nacido (TTNRN) y un 4% (n=1) por sífilis. Fueron dados de alta 99,3% (n=160) El 0,62% (n=1) representa la mortalidad en este estudio. (fig. 43)

**Altas de los RN y Materna.** En su mayoría (81,3%) los recién nacidos permanecieron en el servicio de 1 a 3 días. El intervalo de alta materna oscila entre 2 a 12 días, con mayor predominio entre 2 y 4 días (56 y 37,2%).

## DISCUSIÓN

La ultrasonografía en perinatología, tiene el rol fundamental en la vigilancia del crecimiento fetal normal, así como las alteraciones que se citan por esta causa, como ser la restricción del crecimiento intrauterino y la macrosomía fetal que se vincula a complicaciones fetales y/o neonatales significativas (1,3,4,5,6,139,137). La valoración prenatal del crecimiento es

una evaluación obligada en el examen ecografico fundamentalmente desde la segunda mitad del embarazo. Se establece por la medición de las biometrias, en la misma línea se encuentra el peso fetal estimado que es considerado el mejor predictor del crecimiento fetal. (5,8,78,80,84) La categorización del peso estimado mediante gráficas fetales o neonatales es aun punto de controversia. (141, 143,144,145), en el trabajo de empleó la tabla de Hadlock FP y col., en donde el peso fetal se estima según edad gestacional y se establece el percentil de ubicación, luego se traspola al nacer a las gráficas que utilizan los neonatólogos para realizar la comparación y definir la concordancia entre uno y otro examen, determinando así la sensibilidad del diagnostico prenatal y realizar posteriormente los ajustes necesarios según las observaciones señaladas.

En el trabajo de Drumm, se señala la situación sobre 406 casos en los que midió la LCN y de estos 220 casos tenían FUM confiable, en 95 y 96,2% el parto se produjo espontáneamente con un margen de 12 días respecto a la fecha prevista por ecografía. (19) En 1985 Campbell informó un 84,7% de predicción correcta con medición LCN y fecha de la última menstruación bien conocida. El parto se produjo con un margen de más menos 2 semanas. (20)

En mi trabajo encontré una predicción correcta de 88,7% de la edad gestacional, con un intervalo o diferencia de más, menos 1 semana en la evaluación fetal del primer trimestre, midiendo la LCN similar a lo referidos en los trabajos citados.

Normalmente, hoy día no se realiza cálculos de la edad gestacional por tercer trimestre si contamos con un examen del primer trimestre o antes de las veinte semanas, caso contrario, debemos incluir siempre las variabilidades o diferencias en más o en menos que se puedan encontrar en las fechas citadas y que existen en las tablas de referencias. (14,15,16,17,21,22,23) Anexo 3.

En Chile, el estándar para evaluar el crecimiento neonatal es la gráfica de Juez y col. (139) En el servicio materno infantil del Hospital de Clínicas, asiento de la cátedra de Ginecología y Obstetricia y de Pediatría han utilizado desde tiempo atrás la tabla de Lubchenko cuyos valores son diferentes a las gráficas chilenas. (142,143). Esta tabla es muy controvertida, porque su población no excluyó RN con defectos y se elaboró con poblaciones a más de 1000 m de altura sobre el nivel del mar. (5,160,161,162) Este trabajo prospectivo de valoración del crecimiento fetal y su correlación posterior con los resultados neonatales inmediatos esta basado en una base de datos perinatales del SIP recopiladas en la etapa neonatal en el CMI de Clínicas. Se observó mayor predominio porcentual de fetos a término en el trabajo y los criterios de inclusión y exclusión fueron considerados al primer examen de consulta prenatal para evitar

sesgos en la valoración de la edad gestacional y el crecimiento.

Conocemos que el peso óptimo en el momento de nacer es el resultado de la interacción que existe entre el potencial del crecimiento fetal y el entorno que rodea al feto. La disponibilidad de sustratos es necesaria como la glucosa, el oxígeno y los aminoácidos entre otros y ocasiones puede verse limitada por ciertos estados patológicos.<sup>(1,3,4,12,149,150,151,152,153,154)</sup> Normalmente el desarrollo y crecimiento fetal en potencia varía entre los distintos sujetos de una misma región, de un país y también entre las etnias.<sup>(26,30,145,147,148)</sup> La interrelación existente también entre el peso de la mujer gestante y el peso del recién nacido es positiva según varios autores.<sup>(144,145,147,148)</sup>

También interaccionan otras variables como la edad materna, la paridad, el nivel de nutrición y su condición socioeconómica. En este estudio la edad materna promedio fue 26,7 años y un nivel socioeconómico medio, en su gran mayoría primigestas. En un 81% el peso los recién nacidos fue clasificado dentro del percentil 50.

Unos autores recomiendan que el incremento de peso materno durante la gestación deber ser de 9 a 14 kilogramos y se basan en estudios que confirman su asociación con una mayor supervivencia de los RN.<sup>(144,145,147)</sup> En un trabajo de publicación española, el predominio porcentual de RN de bajo peso se observa en la población adolescente, el peso medio de los RN de estas madres era significativamente inferior al de grupo control de madres no adolescentes (3213 +/- 522 gramos frente a 3373 +/- 452 gramos,  $p < 0,05$ ).<sup>(149)</sup>

En mi trabajo, la ganancia de peso materno predominante fue de 6 a 17 kg. y en aquellas embarazadas cuya ganancia fue menor a 10 kg se asoció en un 13% con RN pequeños para la edad gestacional, no así en madres con ganancias mayores a 20 kg.

Con relación a los fetos grandes para la edad gestacional decimos, que condicionan un parto distócico.<sup>(111,114,115,117,118,119,120)</sup> La macrosomía observada es del 6% en mi trabajo, hallazgo relativamente frecuente también en otros trabajos,<sup>(119,120,149)</sup> la desproporción céfalo-pélvica presente en el 16%, esto condiciona siempre a la cesárea como modo de determinación en el embarazo.

En la nutrición del feto interactúan factores que regulan el tamaño al nacer y son: las hormonas fetales, placentarias y maternas; estas dos últimas actúan como reguladores más que como inductores del crecimiento fetal.<sup>(1,3,4,36,37,150,153)</sup>

Uno de los factores hormonales centrales en la regulación del crecimiento fetal es el nivel plasmático de la insulina fetal<sup>(150)</sup> y ha sido avalado por el gran retraso en el crecimiento fetal que muestran las

enfermedades que afectan severamente la acción o secreción de la insulina.

Es importante señalar que pueden existir mutaciones cigotas o heterocigotas compuestas del gen del receptor de la insulina que causa el síndrome de Leuprechaunismo. En esta patología existe un importante retraso del crecimiento intrauterino.<sup>(150,151,152)</sup> La mutación del gen IPF1 que produce agenesia pancreática, ocasiona una reducción del crecimiento y así un recién nacido de término tiene el tamaño equivalente al de un recién nacido de 30 semanas.<sup>(153,154)</sup>

Las mutaciones heterocigotas en el gen de la glucoquinasa, también reducen el tamaño del feto al nacer y estamos ante niños muy pequeños cuyas causas deben ser investigadas, en este aspecto la ecografía no va determinar, pero si podemos inferir algo patológico, a partir de su tamaño, eh ahí su valor agregado.<sup>(153,155)</sup>

El modelo opuesto ocurre en las madres gestantes diabéticas mal controladas y que cursan con hiperglicemia desde la concepción, llevando a una hiposecreción de insulina en el feto dando origen a recién nacidos grandes para la edad gestacional y en ocasiones con malformaciones sobretodo cardiacas..<sup>(11,12,85,100,119,120)</sup>

En la restricción de crecimiento (RC) hasta hace pocos años se pensaba que el único riesgo permanente futuro del niño pequeño para la edad gestacional era la baja estatura, sin embargo, recientemente sobre los riesgos de niños pequeños en la vida pos natal se ha ampliado hacia el ámbito metabólico, que sin duda tiene más relevancia.<sup>(141,146,147,148,152,153,154)</sup>

El efecto de la mal nutrición intrauterina incluye una reducción del número celular, alteración de las estructuras de los órganos y un "reset" de los ejes hormonales. Esta programación parece afectar especialmente las vías endócrinas, produciendo cambios metabólicos permanentes, siendo uno de los principales la disminución a la sensibilidad de la insulina. Por ejemplo uno de estos cambios ocurre en el hígado, en este órgano se altera en forma permanente el balance de dos enzimas hepáticas: La fosfoenolpiruvato carboxiquinasa y la glucoquinasa que sintetizan y fosforilan la glucosa, respectivamente. Estos datos hallados en la literatura manifiestan que la desnutrición in-útero es capaz de alterar en forma permanente la expresión de dos enzimas que no se transcriben hasta después de nacer de tal forma que se produce un exceso relativo pero permanente de estos genes y altera así la tolerancia a la glucosa de por vida.<sup>(10,13,130,153,155)</sup>

Unos autores observaron que las patologías asociadas con el bajo peso al nacer como producto de esta programación prenatal de restricción del crecimiento son la disminución de la sensibilidad a la

insulina, diabetes no insulino dependiente, aumento de la presión arterial con disminución de la "compliance arterial", aumento de las concentraciones de fibrinógeno y cortisol plasmático, hiperandrogenismo ovárico en las niñas adolescentes, adrenalquía exagerada, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y finalmente disminución del contenido mineral óseo<sup>(150,151,152)</sup> sobradas razones para vigilar de cerca la razón que nos ocupa.

El líquido amniótico, así como la placenta, indispensables durante la vida fetal, son influyentes decisivos para un crecimiento, desarrollo y funcionamiento normal de las células del ser humano. El volumen normal permite una distribución proporcional en el ambiente fetal por lo tanto la presión ejercida será uniforme durante las contracciones.<sup>(4,34,73,108)</sup> En este trabajo se presentó a fetos con líquido amniótico adecuado para la edad gestacional en controles sucesivos, en ocasiones, una reducción leve solo en caso de rotura prematura de membranas al final de la gestación cuya proporción en la presentación llega al 7%.

No hallamos situaciones de riesgo por esta causa, excepto en la vía de terminación de la gestación. El oligohidramnios complica en el 4 % de los embarazos y se asocia con un aumento en la morbilidad perinatal y es directamente proporcional a la edad gestacional, a menor edad mayor riesgo.<sup>(3,4,92)</sup>

En ecografía al hablar del crecimiento fetal normal, estamos en un ejercicio permanente como lo afirman varios trabajos. Pero finalmente los datos neonatales son los que confirman. Así el estándar de Battaglia y Lubchenko define la normalidad como aquel crecimiento situado entre los percentiles 10 y 90 para la edad gestacional.<sup>(5,33,154,155,156,157,158,159,160)</sup>

Gruenwald<sup>(158)</sup> aumenta el rango de normalidad utilizando como punto de corte dos desvíos estándar o percentiles 3 y 97, ambos límites estandarizados para una población homogénea. Brenner<sup>(159)</sup> en Estados Unidos y Juez<sup>(160)</sup> en Chile aportan nuevos estándares que consideran el sexo y las características maternas, (paridad y raza Brenner) o talla (Juez). Es entonces, que el nuevo criterio nacional chileno construido con población nacional no seleccionada, clasifica una proporción menor de pequeños para la edad gestacional respecto a la clasificación de Juez, de esta forma la probabilidad de identificar a los verdaderos retardos de crecimiento intraútero es mayor.<sup>(160,161,162,163,164)</sup>

Gardosi sugiere que el ajuste por variables biológicas debería tenerse en cuenta en la evaluación del crecimiento intraútero y señala respecto a los estándares de crecimiento que para una población heterogénea, el mejor parámetro para delinear al recién nacido pequeño para la edad gestacional, no necesari-

amente es un estándar localizado sino uno que se adapta o se ajusta a las características individuales y por lo tanto trasciende los límites geográficos.<sup>(144)</sup>

Muchos hablan que un buen índice de masa corporal (Peso/Talla<sup>2</sup>) pregestacional tiene mucho que ver con el desarrollo normal del feto. Se considera normal entre 19 y 25. Valores inferiores identifican deficiente nutrición pre concepcional y valores superiores sobre peso pre concepcional. Ambas situaciones merecen intervención preventiva con acciones educativas y de consejería nutricional dependiendo de los riesgos identificados.<sup>(164,165,166)</sup> La deficiente nutrición identifica riesgo de parto prematuro y bajo peso al nacer, mientras que el sobre peso identifica el riesgo de preeclampsia y diabetes gestacional.<sup>(136,137,147,149, 165,166)</sup>

En el trabajo presentado, 15% de las embarazadas registraron anemia leve, mal nutrición, estas se asoció a un 24% con prematuros, pequeños para la edad y el 14,5 % necesitó de terapia intensiva. El nivel medio de la hemoglobina fue de 11.6 gr/dl con un DS de 1,06. Los valores de cifras tensionales patológicas se asoció en un 39% con pequeños para la edad gestacional. Un 35% fueron pretérminos y 4%, necesitó de terapia, alrededor de 30 días de internación.

Con relación a la altura uterina, valor de crecimiento clínico, medida en centímetros, decimos que se debe realizar curvas de seguimiento para identificar factores de riesgo relacionados al crecimiento. Es importante tener en cuenta que estas gráficas están validadas con base en edades gestacionales calculadas con amenorreas confiables. Si la amenorrea no es confiable y hay una ecografía del primer trimestre del embarazo se puede hacer una inferencia en la edad gestacional con un margen de error hasta de una semana y que puede ser de utilidad para los efectos de la normalidad o anormalidad de la gráfica.<sup>(8,19,50,51,53,55,59,60,62,67,68,166,167,168)</sup>

Cuando en el seguimiento gráfico de la altura uterina se observa un aumento anormal que sobrepasa el percentil 90 se piensa en varias situaciones: Polihidramnios, macrosomía fetal, embarazo gemelar, miomas, etc. Cuando el seguimiento gráfico de la altura uterina presenta un descenso por debajo del percentil 10 debe pensarse en un posible oligoamnios o restricción del crecimiento fetal intraútero. Todo esto podemos definir con certeza con la ecografía y más temprano adelantándonos así en el tiempo.

En mi trabajo encontré que la altura uterina promedio fue de 33,5 cm con un desvío estándar de 2,7 en un intervalo que va de 26 a 40 cm. Los neonatos fueron en un 85% de término que habla del valor clínico de la medición como aporte importante a todo lo observado con el ultrasonido.

Todas las mediciones de altura uterina situadas en

el p10 o menos se asociaron pretérminos en un 40%, pequeños para la edad gestacional 47% y 43% con requerimientos de terapia intensiva.

La influencia de la deficiencia de hierro es el más común de los problemas nutricionales reconocidos en el mundo tanto desarrollados, como en vías de desarrollo. En el periodo gestacional puede ocurrir ingestas inadecuadas y sumado al desarrollo fetal, esto produce una mayor demanda de necesidades adicionales del hierro. En las mujeres en edades reproductivas existe un déficit adicional, habitualmente, debido a las pérdidas de sangre durante la menstruación y al aumento del volumen plasmático durante la gestación. <sup>(163,164,166,167)</sup>

Entonces cuando una mujer comienza su embarazo con cifras bajas de hemoglobina presenta un riesgo mayor de parto prematuro y bajo peso. <sup>(122,121,132,134,137,147,162,163)</sup> Todas las sociedades científicas de Ginecología y Obstetricia recomiendan durante la gestación administrar hierro como complemento por todo lo expuesto más arriba; a esto se añade la prevalencia aumentada de anemia durante la gestación afectando adversamente al feto.

Para la suplementación se recomienda las sales ferrosas que son las que mejor absorción tienen a nivel intestinal. El Ministerio de Salud Pública de nuestro país y el servicio salud pública de los Estados Unidos recomienda la suplementación con sulfato ferroso en dosis de 60 mg/día en forma de hierro elemental <sup>(163)</sup> y que además todas las mujeres en edad fértil deberían consumir 0.4 mg/día de ácido fólico para disminuir los defectos del tubo neural y continuar el suplemento en el embarazo a una dosis de 1 a 4 mg/día.

Algunas consideraciones breves con relación a la cobertura de la atención prenatal. En Chile por ejemplo, en la última década han aumentado considerablemente la cobertura a nivel urbano fundamentalmente, progreso que es importante en la medida que los equipos básicos de salud adelanten una adecuada identificación y clasificación de los riesgos materno-fetal definiendo el nivel de atención y las acciones específicas para la intervención del riesgo especialmente para las toxemias, el parto prematuro y el bajo peso al nacer. <sup>(134,135,136,137)</sup>

Las consultas prenatales en el Paraguay siguen siendo bajas sobre todo a nivel rural (1 a 2 controles), a nivel urbano promedia un número de 5 controles por cada embarazada. En muchos casos aun, ninguna visita al centro medico y los esfuerzos por lograr mejores resultados maternos y perinatales deben ser multiplicados. En este trabajo, el control prenatal referido, es suficiente en forma general, 76,3% (n = 123), una proporción del 48% para el primero y segundo trimestres. Esta situación observada sigue

siendo insuficiente para la prevención de las alteraciones en crecimiento fetal, porque la realidad indica, baja cobertura por escasa asistencia a la consulta en las primeras 20 semanas.

En nuestro servicio el promedio de consultas fue de 4,5 en cada embarazo, y esto nos llevó a una evaluación ecográfica fetal, más frecuentemente recién en segundo trimestre, como se evidencia en el presente trabajo, razón suficiente para aprovechar al máximo la mejor evaluación posible del feto ya que la primera oportunidad ideal se ha perdido y muchos hallazgos, en ocasiones fueron tardíos. El retardo de crecimiento intrauterino o la restricción del crecimiento como se lo menciona hoy día ya comienza a manifestarse en el segundo trimestre a veces, en algunos casos en forma leve. Otros, tempranamente en el primer trimestre como los afectos de cromosopatías que no es nuestro motivo de estudio. Con mayor frecuencia observamos en el tercer trimestre, y requiere de evaluaciones posteriores de dos o cuatro semanas después del primer examen realizado, para estimar la curva de crecimiento que se presenta, en forma individual y definir las líneas de acción.

La RC sigue siendo un problema grave, quizás uno de los más serios en los países en desarrollo y recibe una pobre atención para la búsqueda de soluciones. <sup>(127,130,131,134)</sup>

Creo oportuno señalar que después de una extensa revisión de los fetos en crecimiento en el ambiente materno por ultrasonido, con todas las variables señaladas y su posterior comparación con los resultados neonatales inmediatos se impone una correcta valoración de la edad gestacional y la estimación del peso en función a la edad. Utilizando los percentiles de crecimiento, los factores de riesgos asociados, podemos acercarnos mejor la realidad postnatal y brindar así oportunas y eficaces intervenciones según se pudo evidenciar.

## CONCLUSIONES

- 1- La concordancia entre la edad gestacional considerado por la fecha de la última menstruación y los exámenes ecográficos presenta la siguiente proporción:

En el primer trimestre se evaluaron 53 pacientes, 33% de la muestra y la concordancia fue del 88,7 % con la variabilidad de +/- 1 semana, alcanzando al 91,5% con variabilidad de +/- 2 semanas.

En el segundo trimestre se estudiaron a 141 gestantes, 88% de la muestra, la concordancia fue 84,4% con una variabilidad de +/- 1 semana llega al 91,5% con una variabilidad de +/- 2 semanas.

- En el tercer trimestre se estudiaron 123 pacientes que representa el 77% de la muestra. La concordancia observada fue del 71,6% con una variabilidad de  $\pm 1$  semana y 85,4% cuando el margen es de  $\pm 2$  semanas, 95,1% cuando la variabilidad es  $\pm 3$  semanas. Esta situación se observó en trabajos de medición del DBP, PC, PA, HL, a lo largo del tercer trimestre. La predicción de la edad gestacional en el trimestre final es bastante inexacta y no es recomendable.
- 2- El grupo etario materno predominante se halla en la franja de 21 a 35 años (73%), menores de 20 años (18%) y 8,7% más de 36 años. La procedencia indica que el 85,1% son del Dpto. Central.
  - 3- El nivel de educación media afecta al 43% y la universitaria completa solo al 4,3%. Las estudiantes universitarias en el 8,7% y la escolar básica llegan a 36,7%.
  - 4- La condición civil: 47,2% casadas, 26% en unión libre y 26,7% solteras.
  - 5- En predominio 49% son primigestas es decir, es su primer embarazo y 26% cuenta con el antecedente de un solo hijo.
  - 6- El 71% de ellas poseen un control prenatal suficiente y la primera consulta tiene igual proporción en el primero y el segundo trimestre, 48% y 47% respectivamente.
  - 7- La ganancia de peso en un 40% se sitúa entre 10 a 13 kg con un intervalo que va de 6 a 21 Kg.
  - 8- La talla promedio: 159,5 cm el desvío estándar de 5,2 cm, con un intervalo entre 145 a 176 cm.
  - 9- La Presión arterial con valores patológicos se presentó en 23 casos en los controles sucesivos (14,3 %) con asociación de BPN en el 39%, prematuros 35%.
  - 10- El valor de la hemoglobina presenta un promedio de 11,6 gr/dL. El desvío estándar de 1,06 y un intervalo que va de 10 a 15 gr/dL.
  - 11- El 15% (25) requirió terapia por inmadurez del pulmón fetal en casos de APP y RPM.
  - 12- El 46% tenía una altura uterina promedio de 33,5 cm. DE 2,7 en un intervalo que va de 26 a 40 cm.
  - 13- La correlación entre la ecografía y el test de Capurro presentan las siguientes concordancias:  
En el primer trimestre, se analizó 34 % de la muestra total, demostró una concordancia de 85,5% con una variabilidad de  $\pm 1$  semana. 91% con variabilidad de  $\pm 2$  semanas. Las ecografías de segundo trimestre incluyó el 88 % de la muestra estudiada, la correlación encontrada con Capurro es de 73% con una variabilidad de  $\pm 1$  semana y llega al 93% con una variabilidad de  $\pm 2$  semanas. En tercer trimestre, se valoró el 79 % de la población (126 mujeres) la precisión fue 81 % para una variabilidad de  $\pm 2$  semanas y alcanzó 90,6% para variabilidades de  $\pm 3$  semanas. En cambio si la concordancia se analiza con variabilidad de  $\pm 1$  semana alcanza solo 64%.
  - 14- Analizado la concordancia entre el prenatal clínico y el cálculo determinado por la tabla de Capurro, se encontró 72,3% de concordancia con una variabilidad de  $\pm 1$  semana y se extiende a un 91% con variabilidades  $\pm 2$  semanas.
  - 15- La observación del crecimiento fetal por intervalos trimestrales se realizó por percentiles de peso en función a la edad gestacional, se evidenciaron un incremento de casos en los percentiles 3 y 10 del segundo al tercer trimestre asociados a factores de riesgos maternos. En cambio, hubo disminución del número fetos ubicados por encima del percentil 90.
  - 16- El 81% (n=130) representa a los recién nacidos con peso adecuado para la edad Gestacional (A/EG) 6,2% (n=10) a los grandes para la edad gestacional (G/EG) y el 13% (n=21) a los pequeños para la edad gestacional (P/EG).
  - 17- Morbilidad. Se relacionó a asfixia perinatal, 12% (n=19), y 15,5% (n=25) de los recién nacidos ingresó a terapia intensiva.
  - 18- El 81% de los recién nacidos fueron dados de alta de 1 a 3 días. El 2,5% fueron hospitalizados de dos a cuatro semanas. El alta hospitalaria de las madres osciló entre 2 a 12 días, con predominio entre 2 y 4 días (90 y 37,2%).

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Albaigés Gerard. Frontera entre feto pequeño para la edad gestacional restricción de crecimiento. *Gineco - Obstet Clin*.2004; 5(1):8-21.
- 2- Pittaluga E, Diaz A V, Mena NP, Corvalán VS. Curva de crecimiento intrautero. *Rev Chil Pediatr* 2002; 73 (2): 135-141.
- 3- Villar j. Belizan JM. The timing factor in the pathophysiology of the intrauterine growth retardation syndrome. *Obstet Gynecol Survey*.1982;37:499-506.
- 4- Spirt BA, Gordon LP. The placenta as an indicator of fetal maturity: fac and ancy. *Semin Ultrasound* 1984; 5: 290- 297
- 5- Lubchenco O, Hansman CH, Dressier M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liverborn birthweight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatric* 1963;32:793-800.
- 6- Filly RA, Golbus MS, Carrey JC et al. Short-limb dwarfism: ultrasonographic diagnosis by mensuration of fetal femoral length. *Radiology* 1981;138:653-656.
- 7- Chevernak FA, Rosenberg J, Brightman RC et al. A prospective study of the accuracy of ultrasound in predicting fetal microcephaly. *Obstet Gynecol*.1987;69: 908-910.
- 8- American Institute of Ultrasound in Medicine. Guidelines for performance of the antepartum obstetrical ultrasound examination. *J Ultrasound Med* 1996;15:15-20.
- 9- Doubilet PM, Benson GB, Nadel AS, Ringer SA. Improved birth weight table for neonates developed from gestations dated by early ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1997;16:241-249.
- 10- Hutchins GL. Delivery of the growth-retarded infant. *Obstet Gynecol* 1980;56: 683-686.
- 11- Deter RL, Hadlock FP, Use of ultrasound in the detection of macrosomía: a review. *J Clin Ultrasound*. 1985; 13:519-524.
- 12- Elliot JP, Garite TJ, Freeman RK et al. Ultrasonic prediction of fetal macrosomía in the diabetic patients. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 159-162.
- 13- Durkan JP, Russo GL. Ultrasonic fetal cephalometry. Accuracy, limitations, and applications. *Obstet Gynecol* 1966; 27: 399 -403.
- 14- Hohler CW, Inglis J, Collins H et al. Ultrasound biparietal diameter: Defining relationship in normal pregnancy. *NY State J Med* 1976; 76:373-375.
- 15- Campbells. An improved method of fetal cephalometry by ultrasound. *Br J Obstet Gynecol Br Cwith*1968; 75: 568.-570
- 16- Kurtz AB, Wapner RJ, Kurtz RJ, Dershaw DD, Rubin GS et al. Analysis of biparietal diameter as an accurate indicator of gestational age. *J Clin Ultrasound* 1980;8: 319-326.
- 17- Hadlock RP, Deter RL, Harris RB, Park SK. Fetal biparietal diameter: A critical re-evaluation of the relation to menstrual age by means of real time ultrasound. *J Ultrasound Med* 1982; 1: 97-104.
- 18- Pellicer A, Calatayud C, Miro F et al. Comparison of implantation and early development of human embryos fertilized in vitro vs in vivo using transvaginal ultrasound. *J Ultras Med* 1991; 10 (1): 31-35
- 19- Drumm JE, The prediction of delivery dates by ultrasonic measurement of fetal crown- rump length. *Br J Obstet Gynecol* 1977; 84:1-5.
- 20- Campbell S, Warsof SL, Little D et al. Routine ultrasound screening for the prediction of gestational age. *Obstet Gynecol* 1985;65:613-620
- 21- Kopta MM, May RR, Crane JP, A comparison of the reliability of the estimated date of confinement predicted by crown-rump length and biparietal diameter. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 562-565.
- 22- Smazal SF, Weisman LE, Hoppler KD et al. Comparative analysis of ultrasonographic methods of gestational age assessment. *J. Ultrasound Med*. 1983;2: 147.
- 23- Campbell S. The prediction of fetal maturity by ultrasonic measurement of the bi parietal diameter *J Obstet Gynecol Br Cwith* 1987; 156: 955-957.
- 24- Sabbaga RE, Minogue J, Tamura RK et al. Estimation of birthweight by use of ultrasonographic formulas targeted to large-appropriate-and small-for-gestational- age fetuses? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 854-862
- 25- Shepard M Filly RA.. A standardized plane for biparietal diameter measurement *J Ultrasound Med* 1982;1: 145-147
- 26- Usher R, McLean F. Intrauterine growth of live born. Caucasian infants at sea level: Standards of gestation. *Pediatrics* 1969;74: 901-910.
- 27- Hadlock FP, Deter RL, Carpenter RJ, Park SK. Estimating fetal age: Effect of head shape on DBP. *AJR* 1981;137:83-85.
- 28- Babson SG, Benda GL. Growth for the clinical assessment of infants of varying gestational age. *Pediatrics* 1986; 79: 139-143.
- 29- Warsof SL, Cooper DJ, Little D et al. Routine ultrasound screening for antenatal detection of intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol* 1986; 67:33-39.
- 30- Dubowitz LMS, Goldberg C. Assessment of gestation by in infants differing in size and ethnic origin. *Br. J Obstet Gynecol* 1998; 105: 1329-1331
- 31- Warda AH, Deter RL, Rossavik IK et al. Fetal femur length: A critical reevaluation of the relationship to menstrual age. *Obstet Gynecol* 1985; 66:69.-75
- 32- Hadlock FP, Harrist RB, Deter RL, et al. A prospective evaluation of fetal femur length as a predictor of gestational age. *J. Ultrasound Med*. 1983; 2: 111-112.
- 33- Hadlock FP, Harrist RB, Martinez- Poyer J: In utero analysis of fetal growth: A sonographic weight standard. *Radiology* 1991; 181: 129-133.
- 34- Centurión Bogado A. Tesis. FCM. U.N.A. 1983 Tomo 2:272-321
- 35- Peris MA, Martínez NO, et al. Determinación de la edad gestacional por longitud de fémur. V Congreso Paraguayo de Ginecología y Obstetricia. 1984;1:439-441.
- 36- De Onis N, Blosner N, Villar J. Levels and Patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. *European Journal of Clinical Nutrition* 1998; 52: 5-16.
- 37- Barros FC, Victoria CG. Increased blood pressure ad-

- olescents who were small for gestational age at birth: a cohort study in Brazil. *International Journal of Epidemiology* 1999; 28: 676-681.
- 38- Timor- Tritsch IE, Bar- Yam Y, Elgali S, Rottem S: The technique of transvaginal sonography with the use of a 6,5 MHZ probe. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1019-1024.
  - 39- Frederick JL, Paulson RJ, Sauer MV: Routine use of vaginal ultrasonography in the preoperative evaluation of gynecology patients: An adjunct to resident education. *J Reprod Med.* 1991; 36: 779-782.
  - 40- Peissner DB. Transvaginal sonography Equipment.. En: Timor – Tritsch IE, Rottem S, editores. *Transvaginal Sonography*. 2ed. New York: Elsevier; 1991. 29-60.
  - 41- Goldstein SR: Incorporating endovaginal ultrasonography into the overall gynecological examination. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:625-632.
  - 42- Moore KL. The fetal period the ninth week to birth. In Moore KL., editor. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, 4 ed. Philadelphia: WB Saunders; 1988. 65-86
  - 43- Timor – Tritsch IE, Farine D, Rosen MG. A Close look at early embryonic development with the high – frequencies transvaginal. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:676-681.
  - 44- Filly RA, Ectopic pregnancy: the role of sonography. *Radiology* 1987; 162: 661- 668.
  - 45- Nyberg DA, Filly RA, Duarte – fiho DL et al Early gestation; correlation of HCG levels and sonographic identification. *AJR* 1985; 144: 951-954.
  - 46- Kramer S. Determinación of low birth weight methodological assesment and meta analisis. *Bull World Health Organization* 1987;66:737.
  - 47- Keith SC, London SN, Weitzman GA et al. Serial transvaginal ultrasound seans and beta- human chorionic gonadotropin levels in early singleton and multiple pregnancies. *Fertil Steril* 1993; 59: 1007- 1010
  - 48- Nyberg DA, Filly RA, Duarte – fiho DL et al Abnormal pregnancy early diagnosis by US and Serum chorionic gonadotropin levels *Radiology* 1986; 158:393- 396.
  - 49- Nyberg DA, Mack L, Laing FC et al. Early pregnancy complications endovaginal sonography finding correlated with human chorionic gonadotropin levels. *Radiology* 1988; 167: 619-622
  - 50- Mantoni F, Pedersen JF. Ultrasound visualization of the human yolk sac. *JCU* 1979; 7: 459-465
  - 51- Warren WB, Timor Tritsch I, Peisner DB, Raju S, Rosen MG: Daiting The early pregnancy by sequential apperence of embryonic structures. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 747-753.
  - 52- Levi CS, Lyons EA, Linsay DJ. Ultrasound in the first trimester of pregnancy. *Radiol Clin North Am* 1990; 28: 19-38
  - 53- Drumm JE the prediction of delivery date by ultrasonic measurement of fetal crown rump length *Br J Obstet Gynecol* 1975; 82:702-710
  - 54- Smazal SF, Weisman LE, Hoppler KD et al. Comparative analysis of ultrasonographic methods of gestational age assessnent *J Ultrauond Med* 1983;2:147-149
  - 55- Kopta MM, May RR, Crame JP. A Comparison of the reliability of the estimated date of conjinement predicted by crown – rump lenght and biparietal diameter. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145:562-565
  - 56- Levi CS, Lyons EA, Zheng XH et al. Endovaginal US. Demonstration of cardiac activity in embryos of less than 5.0 mm in crown- rump length. *Radiology* 1990; 176: 71- 75.
  - 57- Robinson HP Sonar measurement of fetal crown rump lenght as means of assessing maturity, of first trimester of pregnancy. *Br Med J* 1973; 4(19):28-31
  - 58- Pedersen JF. Fetal crown-rump lenght measurement by ultrasound in normal pregnancy. *Br. J Obstet Gynecol* 1982; 89: 926-930
  - 59- Daya S, Woods S, Ward S, Lappalainen R, Caco C. Early pregnancy assessment with transvaginal ultrasound scanning. *Can Med Assoc J* 1991; 144: 441-446.
  - 60- Van de Velde EHE, Broeders GHB, Hor-bach JGM et al. Estimation of pregnancy duration by means of ultrasonic measurements of the fetal crown-rump length. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1980; 10:225-230
  - 61- Pedersen JF. Ultrasound evidence of sexual difference in fetal size in first trimester. *Br Med J* 1980; 281:1 – 263
  - 62- Jain KA, Hamper UM, Sanders RC. Comparison of transvaginal and transabdominal sonography in the detection of early pregnancy and complications. *AJR* 1988;151: 1139- 1143.
  - 63- Doubilet PM, Benson CB. Embyonic heart rate in the first trimester. What rate is normal? *J Ultra Med* 1995; 14:431 – 434
  - 64- Benacerraf BR. Intrauterine Growth retardation in the first trimester associated with triploidy . *J Ultra Med* 1988;7(3):153-154.
  - 65- Bree RL, Edwards M, Bohm Velez M et al. Transvaginal sonography in the evaluation of normal early pregnancy: correlation with HCC level. *AJR* 1989; 153: 75-79.
  - 66- Jain KA, Hamper UM, Sanders RC. Comparison of transvaginal and transabdominal sonography in the detection oof early pregnancy and its complications *AJR* 1988;151:1139-1143
  - 67- Robinson HP, Fleming JEF. A critical evaluation of sonar “ crown-rump length” measurements. *Br J Obstet Ginecol* 1975;82: 702-710
  - 68- Filly RA. Appropriane use of ultrasound in early pregnancy. *Radiology* 1988; 166: 274-275
  - 69- Kurtz AB, Needleman I. Ultrasound assessment of fetal age. In Callen PW, editor. *Ultrasonography in Obstetric and Gynecology*. 2 ed. Philadelphia: WB Saunders: 1988.47-64.
  - 70- Bovicelli L, Orsini LF, Rizzo N, et al: Estimation of gestational age during the trimester by realtime measurement of fetal crown- rump length and biparietal diameter. *J Clin Ultrasound* 1981; 9: 71-75
  - 71- Mc Gregor SN, Tamara RK, Sabbagha RE, et al. Under-estimation of gestational age by conventional crown-rump length dating curves. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 344-348
  - 72- Wald NJ. Cuckle HS, Densem JW et al. Maternal serum screening for Down’s syndrome in early preg-



- nancy. *Br Med J* 1988;8: 883-887
- 73- Keith SC, O'Brien TJ, London SN et al. Serial transvaginal ultrasound scans and B- human chorionic gonadotropin levels in early singleton. *Fertil Steril* 1993;59: 1007-1010.
  - 74- Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE et al. Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome. *Br J Obstetric Gynecol* 1988; 95: 330-333
  - 75- Kurtz AB, Wapner RJ, Kurtz RJ, et al. Analysis of biparietal diameter as an accurate indicator of gestational age. *J Clin Ultrasound* 1980; 8: 319-326.
  - 76- Nelson LB. Comparison of methods for determining crown-rump measurement by real-time ultrasound. *J Clin Ultrasound* 1981; 9: 67-70.
  - 77- Law RC, MacRae KD, Head circumference as an index of fetal age. *J Ultrasound Med* 1982; 1: 281-288
  - 78- Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB et al. Fetal abdominal circumference as a predictor of menstrual age. *AJR* 1982; 139: 367-370
  - 79- O'Brien FD, Queenan JT, Campbell S. Assessment of gestational age in the second trimester by real time ultrasound measurement of the femur length. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 540-545.
  - 80- Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB et al. Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple growth parameters. *Radiology* 1984;152:497-501
  - 81- Jeanty PJ, Rodesch F, Delneke D, et al. Estimation of gestational age from measurements of fetal long bones. *J Ultrasound Med* 1984;3: 75-79.
  - 82- Chitty LS, Altman DG: Charts of fetal size limb bones. *BJOG* 2002;109:919- 920
  - 83- Jeanty P, Cantraine F, Coussaert E et al. The binocular distance: a new way to estimate fetal age. *J Ultrasound Med* 1984;3:241-243.
  - 84- Jun Zhang MB, Bones WA. Birth-weight for gestational age pattern by race, sex and parity in the United States of America. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 200-8
  - 85- Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB et al. Computer assisted analysis of fetal age in the third trimester using multiple fetal growth parameters. *J Clin Ultrasound* 1983;11: 313-316.
  - 86- Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB et al. Fetal biparietal diameter: rational choice of plane of section for sonographic measurement. *AJR* 1982;138: 871-874
  - 87- Doubilet PM, Greene RA. Improved prediction of gestational age from fetal head measurements. *AJR* 1984;142: 797-800.
  - 88- Hadlock FP, Kent WR, Loyd JL, et al. An evaluation of two methods for measuring fetal head and body circumferences. *J Ultrasound Med* 1982;1: 359-360
  - 89- Gray DL, Sonster GS, Parvin CA, Crane JP. Cephalic index: A gestational age dependent biometrics parameter. *Obstet Gynecol* 1989;74:600-605
  - 90- Shepard M, Filly RA. A standardized plane for biparietal diameter measurement. *J Ultrasound Med* 1982;1: 145-150
  - 91- Kasby CB, Poll V. The breech head and its ultrasound significance. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89:106-110.
  - 92- Wolfson RN, Zador IE, Halvorsen P et al. Biparietal diameter in premature rupture of membranes: Errors in estimating gestational age. *J Clin Ultrasound* 1983; 11: 371-376.
  - 93- Doubilet PM, Benson CB, Improved prediction of gestational age in the late third trimester. *J Ultrasound Med* 1993; 12: 647-653
  - 94- Goldstein RB, Filly RA, Simpson G. Pitfalls in femur length measurements. *J Ultrasound Med* 1987; 6: 203-207
  - 95- Jeanty PJ, Rodesch F, Delbeke D, et al. Estimation of gestational age from measurements of fetal long bones. *J Ultrasound Med* 1984;3:75-79
  - 96- Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB et al. Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple growth parameters. *Radiology* 1984;152: 497-501
  - 97- Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB et al. Computer assisted analysis of fetal age in the third trimester using multiple fetal growth parameters. *J Clin Ultrasound* 1983;11: 313-316
  - 98- Doubilet PM, Benson CB, Improved prediction of gestational age in the late third trimester. *J Ultrasound Med* 1993; 12: 647-653
  - 99- Benson CB, Doubilet PM. Fetal measurements for predicting gestational age in the second and third trimesters: a reappraisal with a more reliable gold standard. *Radiology* 1988;169 :210- 216
  - 100- Campbell S, Wilkin D. Ultrasonic measurements of fetal abdominal circumference in the estimation of fetal weight. *Br J Obstet Gynecol* 1975; 82: 689-697
  - 101- Vintzileos AM, Campbell WA, Rodis JF et al. Fetal weight estimation formulas with head, abdominal, femur and thigh circumference measurements. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 410-414
  - 102- Townsend RR, Filly RA, Callen PW et al. Factors affecting prenatal sonographic estimation of weight in extremely low birthweight infants. *J Ultrasound Med* 1988;7:183-187
  - 103- Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ et al. Sonographic estimation of fetal weight: the value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology* 1984; 150: 535-540
  - 104- Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS et al. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 333-337
  - 105- Benacerual BR, Gelman R, Frigoletto FD Sonographically estimated fetal weight: accuracy and limitation. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:1118 - 1121.
  - 106- Doubilet PM, Benson CB, Nadel AS, Ringer SA. Improved birth weight table for neonates developed from gestations dated by early ultrasonographic. *J Ultrasound Med* 1997; 16: 241-249
  - 107- Hutchins CJ. Delivery of the growth-retarded infant. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 683-686.
  - 108- Mintz MC, Landon MB. Sonographic diagnosis of fetal growth disorders. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31: 44-52
  - 109- Boyd ME, Usher RH, McLean FH. Fetal macrosomia: prediction, risks, proposed management. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 715-722
  - 110- Deter RL, Hadlock FP. Use of ultrasound in the detec-



- tion of macrosomía: a review. *J Clin Ultrasound* 1985; 13: 519-524
- 111- Ott WJ. The diagnosis of altered fetal growth. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1988; 15: 237-263
  - 112- Golditch IM, Kirkman. The large fetus: management and outcome. *Obstet Gynecol* 1978; 52: 26-30
  - 113- Arias F. Predictability of complications associated with prolongation of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 101-106
  - 114- Miller JM, Korndorffer FE, Gabert HA. Fetal weight estimates in late pregnancy with emphasis on macrosomía. *J Clin Ultrasound* 1986; 14: 437-442
  - 115- Miller JM, Kissling GA, Brown HL et al. Estimated fetal weight: applicability to small – and large-for-gestational-age fetus. *J Clin Ultrasound* 1988; 16: 95-97
  - 116- Doubilet PM, Benson CB. Fetal growth disturbances. *Semin Roentgenol* 1990; 25: 309-316
  - 117- Miller JM, Brown HL, Khawli OF et al. Ultrasographic identification of the macrosomic fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1110-1111
  - 118- Landon MB, Mintz MC, Gabbe SG. Sonographic evaluation of fetal abdominal growth: predictor of the large-for-gestational-age infant in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 115-121
  - 119- Elliot JP, Garite TJ, Freeman RK et al. Ultrasonic prediction of fetal macrosomía in diabetic patients. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 159-162
  - 120- Acker DB, Sachs BP, Friedman EA. Risk factors for shoulder dystocia. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 762-768
  - 121- Kramer MS, Oliver M, Mc Lean FH, et al. Impact of intrauterine growth retardation body proportionality on fetal and neonatal outcome. *Pediatrics* 1990;86: 707-713.
  - 122- Lockwood CJ, Weiner S. Assessment of fetal growth. *Clin Perinatol* 1986; 13: 3-35
  - 123- McIntire DD, Bloom S, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999; 340: 1234-1238.
  - 124- Mc Cowan LM, Erskine LA, Ritchie K. Umbilical artery Doppler blood flow studies in the preterm, small- for gestational- age fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 655-659.
  - 125- Berkowitz GS, Mehalek KE, Chitkara U et al. Doppler umbilical velocymetry in the prediction of adverse outcome in pregnancies at for intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol*. 1988; 71: 742-746.
  - 126- Reuwer PJH, Sijmons EA, Reitman GW et al. Intrauterine growth retardation: prediction of perinatal distress by Doppler ultrasound. *Lancet* 1987; 2: 415-418
  - 127- Illyes M, Gati I. Reverse flow in the human fetal descending aorta as a sign of severe fetal asphyxia preceding intrauterine death. *J Clin Ultrasound* 1988;16: 403-407
  - 128- Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM. Flow velocity waveforms in the maternal uteroplacental and fetal umbilical placental circulations. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152: 155-163
  - 129- Doubilet PM, Benson CB. Sonographic evaluation of intrauterine growth retardation. *AJR* 1995;164:709-717
  - 130- Onis, Blosner N, Villar J. Levels and Patterns of intrauterine growth retardation developing countries. *European Journal of Clinical Nutrition* 1998;28: 676-681
  - 131- Cloherty, J., Stark A. Manual de Cuidados Neonatales. 1999;269: 379 -384
  - 132- Martínez N O, Peris M A, Castiglioni ME. Bajo Peso al Nacer. Etiología y factores predisponentes. VI Congreso Paraguayo de Ginecología y Obstetricia II de Perinatología. III tercer encuentro latinoamericano FLASOG 1988;5:191-209
  - 133- Lomuto C. Diagnóstico de situación perinatal de la República Argentina en el principio de los 90. *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá* 1994; 12: 3-11.
  - 134- Estadísticas de la región. Bajo peso al nacer. Situación de la salud en las América. Noviembre 2001. [www.clap.hc.edu.uy](http://www.clap.hc.edu.uy)
  - 135- Di Martino C. Análisis de la mortalidad perinatal en Paraguay. X Congreso Paraguayo de Gineco-Obstetricia. VI Congreso Paraguayo de Perinatología. 2004; 26: 131-139
  - 136- Nunes de M.E. Mortalidade Perinatal. En *Medicina Perinatal San Pablo* 2000;60:470-472
  - 137- Thurneau GR, Tamura RK, Sabbagha R et al. A simple estimated fetal weight equation based on real-time ultrasound measurements of fetus less than thirty –four weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:557-561
  - 138- Rizzo G, Capponi A, Soragaroli M et al. Umbilical vein pulsations and acido base status at cordocentesis in growth-retarded fetuses with absent end diastolic velocity in the umbilical artery. *Biol Neonate* 1995; 68:163-168
  - 139- Galan HL, Hussey MJ, Chung M, Chyu JK, Hobbins JC, Battaglia FC. Doppler velocimetry of growth retarded fetuses in an ovine model of placental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178: 451-6.
  - 140- Gili RW, Trudinger BJ, Garrett WJ, Kossoff G, Warren PS. Fetal umbilical venous flow measured in utero by pulsed doppler and B-mode ultrasound. I Normal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;139: 720-725.
  - 141- Lagos SR, Espinoza GR, Echeverría GP, Orellana JJ. Gráfica de crecimiento fetal normal ¿estandar regional generalizado o estandar general individualizado? *Rev Hosp Mat INF Ramon Sardá* 2004; 23: 11-15.
  - 142- Juez G, Lucero E, Ventura –Juncá P. Crecimiento intrauterino según sexo fetal y paridad materna. *Rev Chil Pediatr* 1989;69: 204-207
  - 143- Juez G, Lucero E, Ventura-Juncá P, Tapia JL, González H, Winter A. Crecimiento intrauterino en recién nacidos chilenos de la clase media. *Rev. Chil. Pediatr* 1989;60: 198-202.
  - 144- Morselli M, Gardosi J. Longitudinal study of fetal growth in subgroups of a low risk populations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6: 340-344.
  - 145- Lagos RA, Espinoza RH, Orellana JJ Antropometría materna y peso promedio de nacimiento. *Rev. Chil Obstet and Ginecol* 2001;66 (2): 99-103.

- 146- Naeye RL. Teenaged and pre-teenaged pregnancies: consequences of the fetal-maternal competition for nutrients. *Pediatrics* 1981;67: 146-150.
- 147- Frisncho AR, Matos J, Leonard WR, Yaroch LA. Developmental and nutritional determinants of pregnancy outcome among teenagers. *Am J. Phys Anthropol* 1985;66: 247-261.
- 148- Sung J. Heat production and neurodevelopmental outcome of very low birth weight infant with intrauterine growth retardation comparison with control subject matched by birth weight and gestational age. *J Pediatric* 1993; 123: 618-624.
- 149- González de Dios J, Moya M, Herranz Y, Sirvent MC, Cerezo del Olmo Y. Relación entre el incremento ponderal de la gestante adolescente y el peso del recién nacido. *An Esp Pediatr* 1995;42:350-354.
- 150- Elsas LJ, Endo F, Strumlauf E, Elders J, Priest JH. Lepreuchanism: an inherited defect in a high affinity insulin receptor. *Am J Hum Genet* 1985;37: 73-88.
- 151- Stoffer DA, Zinkin NT, Stanojevic V, Clarke WL, Habener JF. Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF 1 gene coding sequence. *Nature Genet* 1997;15: 106-10.
- 152- Hattersley AT, Beards F, Ballantylle E, Appleton M, Harvey R, Ellard S. Mutation in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nature genetics* 1998;19:268-70.
- 153- Desai M, Crowther NJ, Ozanne SE, Lucas A, Hales CN. Adult glucose and lipid metabolism may be programmed during fetal life. *Biochem Soc Trans* 1995; 23: 331-5.
- 154- Barker DJP, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth MEJ. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989; 298 : 564-7.
- 155- Hales CN, Barker DJP, Clark PMS et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303 : 1019-22.
- 156- Barker DJP, Ericksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal original of adult diseases: strengths, effects and biological basis. *Int J. Epidemiol* 2002; 31: 1235-1239.
- 157- Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *Journal of Pediatric* 1967;71: 159-163
- 158- Gruenwald P. Growth of the human fetus. *Am J Obstet Gynec* 1966;94:1112-18.
- 159- Brenner WE, Edelman DA, Hendricks CH. A standard of fetal growth for the United States of America. *Am J Obstet Gynecol* 1976;126:555-64
- 160- Juez G. Curva de crecimiento intrauterino para el diagnóstico apropiado del retardo del crecimiento intrauterino. *Rev Med Chil* 1989; 117:1311-1316.
- 161- Juez G G, Opazo M A y Lucero MEF. Influencia de la talla materna sobre el crecimiento fetal. *Rev Chil Obstet Gynecol* 1990;55( 2):104-108.
- 162- Lagos R, Espinoza RH, Orellana JJ. Asociación entre estado nutricional materno y crecimiento fetal. *Rev Med del Sur* 2000;22:1-2
- 163- Xiong Xu, Buekens P, Sophie A, Anemia during pregnancy and birth outcome: A metasanalysis. *Am J Perinat* 2000;17: 137-145.
- 164- Weeks AJ. Does the presence of risk factors influence the perinatal outcome? *Am J Obstet Gynecol* 1994;17:1003-1007.
- 165- Herrera JA, Moreno CH. Comportamiento gráfico de la presión arterial diastólica en gestantes con riesgo de preeclampsia. *Colomb Med* 2000;31:158-163.
- 166- Hytten F. Blood volume changes in normal pregnancy. *Clin Haematol* 1985;14:601- 611.
- 167- Garn M, Keating MT, Falkner F. Hematological status and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1981;34:115-118.
- 168- Herrera JA. Resultados aplicación del modelo biopsicosocial en Colombia. En: aplicación de un modelo biopsicosocial para la reducción de la mortalidad materna y perinatal en Colombia. 2ed. Bogotá: Ministerio de Salud – Universidad del Valle; 2000. 169-172.

## Artículo Original

# *Estudio de la reproductibilidad del índice de crecimiento de la función entrada / salida de las emisiones otoacústicas por producto de distorsión\**

## *Repeatability of the growth rate of the input/output function of the evoked otoacoustic emissions distortion product*

**Dr. Jorge Luis Roig Ocampos<sup>1</sup>**  
**Prof. Dr. Otacilio Lopes Filho<sup>2</sup>**

- 1) Profesor Asistente y Médico Agregado  
 Cátedra de Otorrinolaringología  
 Hospital de Clínicas – Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción
  - 2) Profesor Titular.  
 Departamento de Otorrinolaringología  
 Santa Casa de São Paulo – Facultad de Ciencias Médicas de la Santa Casa de São Paulo
- \*) Tesis aprobada 2008 FCM - UNA

## RESUMEN

Las emisiones otoacústicas producto de distorsión (EOAPD), obtenidas a través de la función Entrada/Salida (E/S), evalúan una mayor extensión del área responsable por la compresión no-línea del estímulo acústico. Son pocos los autores que estudiaron la reproductibilidad refiriéndose específicamente a la función E/S de las EOAPD. El índice de crecimiento es el único dato uniforme entre las otras características de esta función. Hay falta de datos normativos útiles para uso clínico. Este estudio propone hacer un análisis descriptivo en individuos con audición normal. Participaron 16 individuos (24 oídos). Se determinó la reproductibilidad de la función E/S de las EOAPD centrada en el índice de crecimiento, tanto entre diferentes individuos, como en el mismo individuo en relación al tiempo. Los datos fueron tratados a través de análisis estadístico. Conseguimos demostrar que los datos de las funciones E/S de las EOAPD son iguales para repeticiones a lo largo del tiempo y para los diferentes oídos (derecho/izquierdo). Conseguimos un valor de índice de crecimiento único que varía con la frecuencia impuesta y se ajusta para cualquier individuo dentro de un trecho de estímulo. Se concluye que, en la población estudiada, el valor del índice de crecimiento calculado fue semejante entre los individuos y fue reproducible en relación al tiempo.

## SUMMARY

Distortion-product otoacoustic emissions (DPOAEs) obtained through the input/output function (I/O) evaluate a bigger extension of the area responsible for the nonlinear compression of the acoustic signal. There are few authors who had studied the reproducibility specifically mentioning itself to function I/O of the EOAPD. The growth index of the I/O function of the DPOAEs is the only consistent data among others characteristics from this function. It lacks of valuable normative data for clinical use. The purpose of this study is to make a descriptive analysis of individuals with normal hearing. There were 16 individuals in the study (24 ears). The reproducibility of the I/O function from the DPOAEs centered in the index of growth between different individuals, as much as in the same individual in relation to the time, was determined. Statistic analysis were used to treat the data. We showed that the data from the I/O

function of the DPOAEs is equal for the repetitions through the time and for the different ears (right/left). We obtain an only value that varies with a imposed frequency and it is adjustable for any individual between that period of stimuli. In was concluded that, in the studied population, the value of the calculated growth rate was similar between the individuals and it was reproducible in relation to the time.

## INTRODUCCIÓN

El movimiento de la membrana basilar secundario a un estímulo acústico externo es modificado por un proceso activo, de amplificación, inherente a la cóclea, producido por las propiedades motoras de las células ciliadas externas (CCE). Ese mecanismo ocasiona una mayor sensibilidad auditiva y una mejor discriminación de frecuencias <sup>(1,2,3)</sup>.

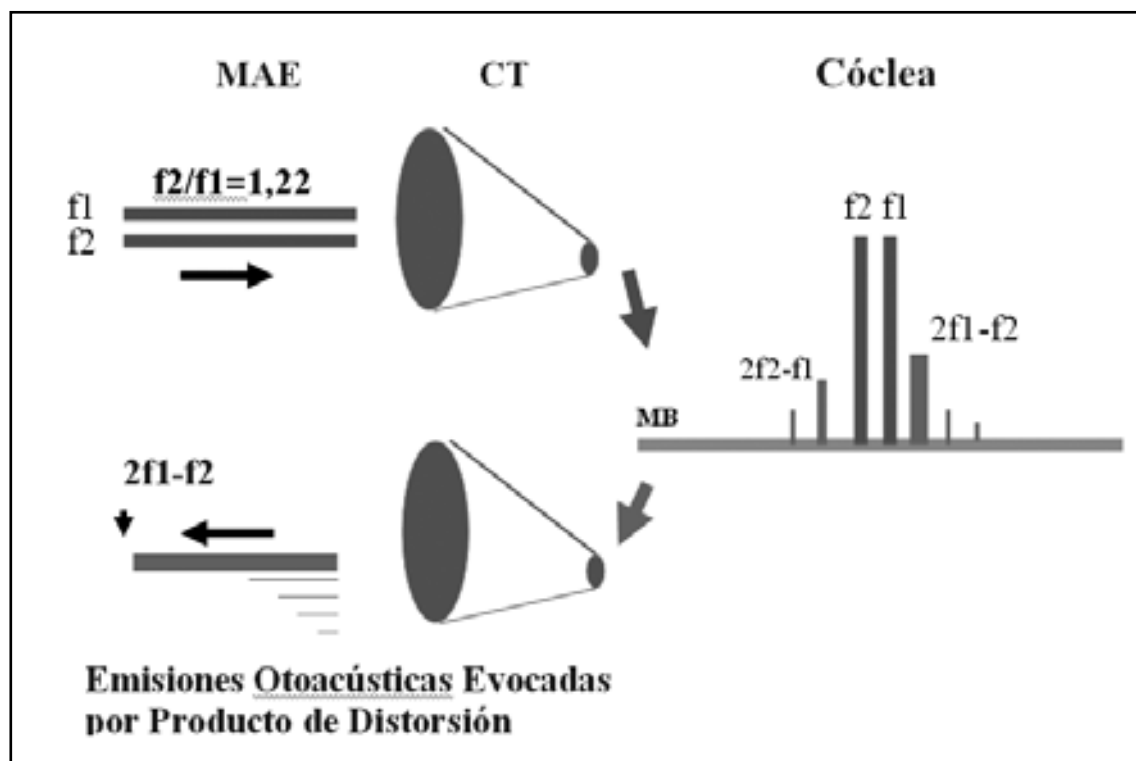
Las emisiones otoacústicas por producto de distorsión (EOAPD), introducidas por Kemp <sup>(4)</sup> en 1979, son energías acústicas, producto del mecanismo amplificador coclear, detectadas en el meato auditivo externo, que permite evaluar la integridad de este proceso activo (*Figura 1*)

Lonsbury-Martin et al <sup>(5)</sup>, en 1991, se refirieron a la existencia de dos protocolos para la obtención de las EOAPD:

- 1- El DP-gram o, segundo Lopes Filho, Carlos <sup>(6)</sup>, el audiococleograma en el cual la intensidad del estímulo es fija y la frecuencia varía.
- 2- La Respuesta / Crecimiento o función Entrada / Salida (E/S), menos utilizada en la práctica clínica, en la cual una frecuencia predeterminada y fija es producida en una secuencia de niveles de estímulo primario, obteniéndose la curva de crecimiento de la función E/S.

Esta última es una forma menos utilizada en la práctica clínica, aunque es capaz de estudiar la cóclea en una mayor extensión dinámica y evalúa una mayor extensión del área responsable del proceso activo amplificador coclear.

A través de una experiencia clínica, en consultorio (comunicación personal\*), se observó en un paciente con deficiencia auditiva sensorial, sometido al test de la función E/S de las emisiones otoacústicas por producto de distorsión, un comportamiento curioso: ausencia de respuesta a bajas intensidades de estímulo y una respuesta prácticamente normal a es-



**FIGURA 1:** Gráfico mostrando el estímulo acústico en el MAE (líneas color verde), el producto de distorsión sobre la MB (líneas color rojo), las EOAPD detectadas en el MAE. Meato acústico externo (MAE), caja timpánica (CT), membrana basilar (MB),  $f_1$ : frecuencia menor,  $f_2$ : frecuencia mayor.

\*) Lopes Filho, 1999. Comunicación personal

tímulos mayores. Ese hallazgo recuerda el fenómeno de reclutamiento de volumen.

Considerando el reclutamiento de volumen como un fenómeno que caracteriza a las alteraciones sensoriales de la audición, y herramienta importante en la elaboración del topo-diagnóstico, principalmente en el diagnóstico diferencial entre afecciones cocleares y retrococleares <sup>(7,8)</sup>, la búsqueda del reclutamiento de volumen por medio de métodos objetivos, que reflejen exclusivamente el estado funcional coclear podría ser el próximo camino a seguir.

Así surgió el interés en estudiar la función E/S de las EOAPD, se realizó, como primer paso, una exhaustiva revisión bibliográfica sobre el tema <sup>(9)</sup>, y se constató que no existe, en la literatura levantada, datos definidos que permitan concluir sobre la utilidad clínica de la función E/S de las EOAPD, como método de evaluación audiológico.

La función E/S de las EOAPD puede ser dividida en dos sub-tópicos: el formato de la curva y las características cuantitativas. Entre estos dos sub-tópicos, las características cuantitativas ofrecen mayor aplicabilidad clínica por no depender de la subjetividad del observador

Estas características incluyen:

- el índice de crecimiento
- la extensión dinámica
- la amplitud máxima y la saturación
- el limiar de detección

Según Roig Ocampos <sup>(9)</sup>, la extensión dinámica, la amplitud máxima, la saturación y el limiar de detección son características cuantitativas sujetas a muchas variables, lo que limita su uso en la práctica clínica. También, según Tiradentes et al <sup>(10)</sup>, entre las informaciones que ofrece la función E/S de las EOAPD, aún no está claro cual de los parámetros ofrece mayores informaciones.

Por otro lado, varios autores reportaron una gran variabilidad de amplitud de la función E/S de las EOAPD entre los individuos <sup>(11-15)</sup>.

Ya, el índice de crecimiento (IC) se mostró uniforme. La mayoría de los autores <sup>(2,11,12,14,16-21)</sup> evidenciaron, en la función E/S, un IC menor a 1 dB/dB.

En un estudio de revisión <sup>(3)</sup>, se refirieron al comportamiento de la cóclea que, funcionando normalmente, a intensidades crecientes de estímulo acústico, es altamente compresiva. La compresión implica en una mayor ganancia del amplificador coclear, a niveles bajos de estímulo, comparada a la producida a niveles altos. Según Gher et al <sup>(22)</sup> (2004), a través del cálculo del IC de la función E/S de las EOAPD se puede estimar la compresión del amplificador coclear.

El IC es definido como la proporción de crecimiento de las amplitudes de las emisiones otoacústicas, en función del incremento del nivel de los tonos

primarios <sup>(5)</sup>.

Según Gaskill, Brown <sup>(16)</sup> y Popelka et al <sup>(23)</sup>, el IC puede ser considerado como un dato objetivo útil para el análisis de la función E/S, pero aún merece ser mejor estudiado.

La reproductibilidad es una característica fundamental en cualquier test clínico. Es bien conocida la reproductibilidad de las EOAPD, permitiendo la utilización en el monitoreo de la función coclear <sup>(24)</sup>. Aunque son pocos los autores que estudiaron la reproductibilidad refiriéndose específicamente a la función E/S de las EOAPD <sup>(5,11,12,14,15,25-31)</sup>.

Por lo tanto, en el afán de encontrar, a través de la función E/S de las EOAPD, datos uniformes de utilidad clínica, este estudio propone hacer un análisis descriptiva en sujetos con audición normal y determinar la reproductibilidad de la función E/S de las EOAPD centrada en el índice de crecimiento, tanto entre diferentes sujetos, como en el mismo sujeto en relación al tiempo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Casuística

Fue hecha la colecta en 24 oídos de 16 individuos de ambos sexos, voluntarios sanos, funcionarios de la Santa Casa, en la Santa Casa de Misericórdia de São Paulo en el período de marzo del 2003 hasta marzo del 2005. Los criterios de inclusión fueron:

edad comprendida entre 20 a 35 años;

limiar auditivo igual o menor que 20 dB NA en las frecuencias 250; 500; 1000; 2000; 4000; 6000; 8000 Hz;

- índice de reconocimiento de la palabra > 88 %;
- impedanciometría normal
- sin pasado otológico (infección; ototóxicos; exposición al ruido) y antecedentes familiares;
- audiocolceograma dentro del área de la normalidad en las frecuencias 1000; 1500; 2000; 3000; 4000 y 6000 Hz.

Fueron excluidos los individuos que presentaron Emisiones Otoacústicas Espontáneas 50 Hz inferior o superior a las frecuencias en estudio.

En ocho individuos, los datos fueron colectados bilateralmente (Grupo bilateral) y en ocho individuos, el test fue realizado unilateralmente (Grupo unilateral). En el segundo, el test fue realizado solamente en un oído por los siguientes motivos:

cuatro oídos no completaron los criterios de inclusión, por presentar audiocolceograma por debajo de la normalidad del aparato, en una o mas frecuencias;

cuatro oídos fueron excluidos, por presentar EOAE próximo a las frecuencias en estudio.

Cada individuo fue debidamente informado, en

relación al término de consentimiento libre y esclarecido.

### **Método:**

Estudio observacional del tipo descriptivo y prospectivo.

El test fue precedido por la otoscopia, audiometría tonal, logaudiometría e impedanciometría. Cada individuo fue colocado en una sala silenciosa, sentado en una silla confortable. El individuo fue advertido a permanecer en silencio durante toda la realización del estudio. Se verificó que la sonda en el meato acústico externo tenga un ajuste apropiado. Fue realizado audiococleograma en las frecuencias 1000, 1500, 2000, 3000, 4000 y 6000 Hz a 70 dB NPS. Se estudió la función entrada / salida de producto de distorsión en las frecuencias 1000, 2000 y 4000 Hz, iniciando en 40 dB NPS y aumentando hasta 70 dB NPS, con intervalos de 5 dB. El estímulo acústico utilizado fue L1=L2 y la relación de F2/F1 de 1,22. La respuesta fue considerada presente, cuando la relación señal/ruido resultó igual o mayor a 3 dB NPS. Fueron obtenidas también las emisiones otoacústicas espontáneas. La evaluación fue hecha en dos sesiones, con intervalo (entre-sesiones) de un a tres meses. Antes de la realización de la segunda sesión, el individuo fue examinado a través de la otoscopia e impedanciometría para evaluación del estado funcional del oído medio.

Se utilizó el aparato de Emisiones Otoacústicas Celesta 503 (MADSEN Electronics). Audiómetro clínico AC40 calibrado según la "International Standards Organization (ISO)". Impedanciometro Madsen OS100-2.

### **Análisis estadístico:**

Para poder afirmar que el número de muestra representa una población normal, se aplicó el test de normalidad. Por otra parte, fue empleado el software Minitab y las pruebas fueron elegidas de acuerdo al número de muestras empleadas: para muestras con tamaño  $\geq 5$   $n \leq 50$ , fue empleada la prueba de Rayan Joiner (Shapiro-Wilk) y de Kolmogorov-Smirnov para muestras  $n \geq 50$ .

Empleando la Tabla 13.A (Cumming & Hulley, 1988), se pudo verificar que el  $n=16$  individuos corresponde a valores de alfa igual a 0,05, beta igual a 0,20 y E/S (efecto patrón del tamaño) igual a 1, lo que significa un efecto de tamaño igual al desvío estándar.

Fue aplicado el test t con dos muestras en par para media, conducido en el software Exel®. (Rodrigues, Iemma 2005).

## **RESULTADOS**

### **1-Estudio de la función Entrada/Salida (E/S) de**

las EOAPD:

En el análisis subjetivo de las curvas, la función E/S de las EOAPD mostró diferentes tipos de formatos. las curvas de aspecto rectilíneo, o sea, diferentes a una recta, predominaron.

Ni todos los oídos presentaron respuestas en la extensión total de la intensidad del estímulo primario. Eso fue mas evidente en la frecuencia de 2000 Hz

Considerando el predominio de formatos de aspecto no rectilíneos, no fue posible obtener un valor único de índice de crecimiento para la función E/S de las EOAPD, dado su comportamiento no lineal. Un valor único de índice de crecimiento para cada frecuencia empleada fue estadísticamente aceptado, al observar las regiones lineares de la función E/S de las EOAPD.

El análisis de los datos fue realizado en tres etapas:

#### *1.1-Primera etapa. Análisis de las repeticiones de las sesiones.*

Para verificar si los resultados obtenidos en las primeras y segundas sesiones fueron estadísticamente iguales (Hipótesis  $H_0$  aceptada), fue aplicado el test t con dos muestras en par para media, conducido en el software Exel®. Fueron nueve pares de muestras empleadas en este test. Tres diferentes oídos (derecho, izquierdo y unilateral) y tres diferentes frecuencias para cada oído.

Según el conjunto total de los datos, incluyendo ambas sesiones, para cada frecuencia y para cada grupo de oídos (oído derecho e izquierdo del grupo bilateral y el grupo de oído unilateral) no hay evidencias de que las muestras provengan de poblaciones con medias diferentes, o sea, son estadísticamente iguales.

#### *1.2-Segunda etapa. Análisis de la semejanza entre datos del oído derecho e izquierdo.*

Para verificar si los resultados obtenidos en la primera y segunda sesión de los oídos derecho e izquierdo fueron estadísticamente iguales (Hipótesis  $H_0$  aceptada), nuevamente fue aplicado el test con dos muestras en par para media, conducido en el software Exel®. Se emplearon tres pares de muestras en este test: 1ª y 2ª sesión OD x 1ª y 2ª sesión OI en las tres diferentes frecuencias.

Según el conjunto total de los datos, incluyendo ambas sesiones, para cada frecuencia y para los grupos de oídos derecho e izquierdo del grupo bilateral hay evidencias, en la frecuencia de 2000 Hz, de que las muestras provienen de poblaciones con medias diferentes, o sea, en las frecuencias 1000 Hz y 4000 Hz, la hipótesis de media idéntica fue aceptada, en cuanto que en la frecuencia 2000 Hz, la hipótesis fue rechazada.

Al trazar figuras con todos los datos empleados en este test, para las frecuencias de 1000, 2000 y

4000 Hz, obtenemos los **Gráficos 1, 2 y 3**, respectivamente.

Comparando los tres gráficos, observamos que el **gráfico 2** presenta mayores desvíos en las respuestas (eje y), concentrados particularmente en la región no-lineal, que comprende el trecho de estímulo acústico de 40 a 55 dB NPS.

Un comportamiento semejante puede ser también identificado en la frecuencia de 4000 Hz. En el gráfico 1, de frecuencia igual a 1000 Hz, se observa saturación a partir de 60 dB NPS del estímulo acústico primario.

Si excluimos el trecho de 40 a 55 dB para la frecuencia de 2000 Hz, cuyos datos presentan desvíos mayores en las respuestas, el test estadístico acepta la hipótesis establecida.

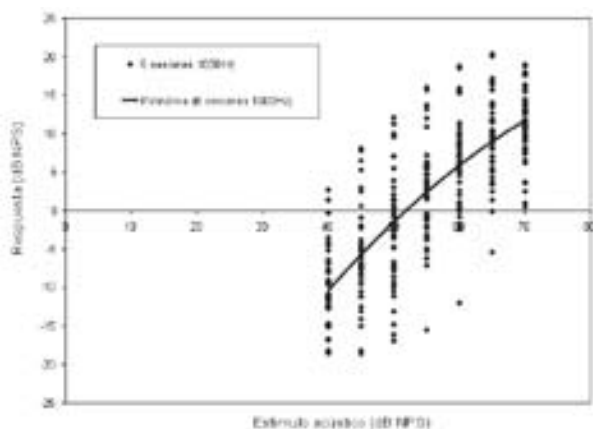
### 1.3-Tercera etapa: Identificación de un único índice de crecimiento para los 16 individuos.

Tomando los trechos lineares: 40 a 60 del estímulo primario para frecuencias de 1000 Hz, 55 a 70 del estímulo primario para la frecuencia de 2000 Hz y 55 a 70 del estímulo primario para la frecuencia de 4000 Hz para los 16 individuos, se obtiene el **Gráfico 4**.

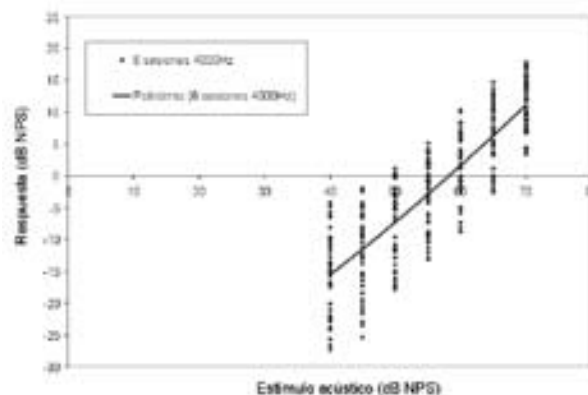
En el **gráfico 4**, para cada frecuencia es identificada una línea de tendencia, recta del tipo  $y=ax+b$ , con coeficiente angular (índice de crecimiento) de 0,822 (1000Hz), 0,875 (2000Hz) y 0,939 (4000Hz). Se observan valores parecidos, para los coeficientes angulares y bastante dispersión, para los coeficientes lineares (variando con los diferentes individuos).

De esta manera, tomando todos los índices de crecimiento de los 8 individuos del grupo bilateral (OD, OI, 1ª e 2ª sesiones para cada frecuencia) y de los 8 individuos del grupo unilateral (OD u OI, 1ª e 2ª sesiones para cada frecuencia), fue posible encontrar un valor de índice de crecimiento para cada frecuencia empleada. El resultado es mostrado en la Tabla 1. Los datos no mostrados fueron excluidos por presentar coeficientes de correlación,  $r$ , menor que 0,9.

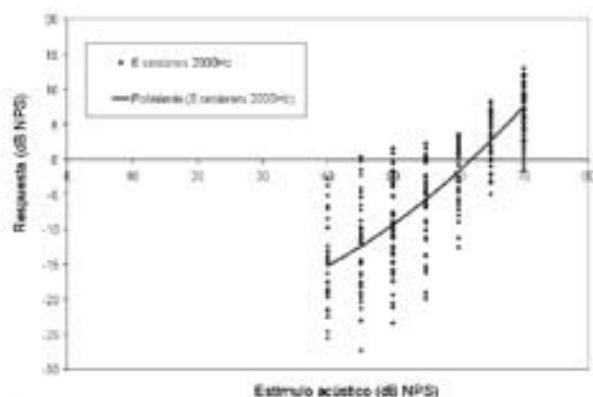
Según el conjunto de todos los coeficientes angulares (índices de crecimiento), incluyendo ambas sesiones y ambos grupos de oídos (bilateral y unilateral) para las tres frecuencias distintas, se puede decir que existe un índice de crecimiento para cada frecuencia. En este sentido, al relacionar los índices de crecimiento con las frecuencias respectivas, se



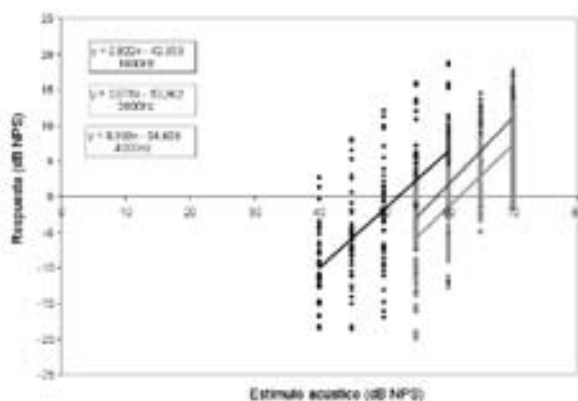
**GRÁFICO 1:** Total de datos empleados para el test para frecuencia de 1000 Hz



**GRÁFICO 3:** Total de datos empleados para el test para frecuencias de 4000 Hz



**GRÁFICO 2:** Total de datos empleados para el test para frecuencias de 2000 Hz



**GRÁFICO 4:** Trechos lineares para los estímulos primarios en las frecuencias 1000, 2000 e 4000 Hz. A la derecha del gráfico la ecuación correspondiente a cada frecuencia.



puede observar una relación linear entre ellos, con coeficiente de correlación de 0,9933. (Gráfico 5)

Siendo así, la población puede ser representada con un único índice de crecimiento para una frecuencia determinada, según la ecuación Frecuencia =  $60187 \cdot \text{Índice de crecimiento} - 52116$ . El valor del intervalo de confianza adoptado para el grado de certeza de 95 % fue igual a 0,14, por ser este el valor máximo entre las tres frecuencias empleadas (Tabla 1).

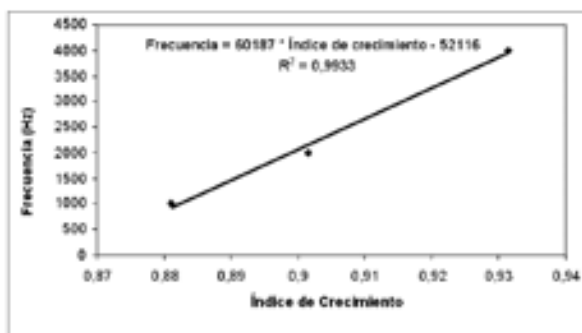


GRÁFICO 5: Media do índice de crescimento de las frecuencias 1000, 2000 e 4000 Hz. Línea azul: relación linear.

GRÁFICO 5: Media do índice de crecimiento de las frecuencias 1000, 2000 e 4000 Hz. Línea azul: relación linear.

**TABLA 1 - Índice de crecimiento de los 8 individuos del grupo bilateral (OD, OI, 1ª e 2ª sesiones para cada frecuencia) y de los 8 individuos del grupo unilateral (OD u OI, 1ª e 2ª sesiones para cada frecuencia).**

Individuo	Frecuencia		
	1000Hz	2000Hz	4000Hz
1	0,78	0,9841	0,905
2	0,9046	0,979	0,8995
3	0,7884	-	0,8684
4	0,8496	0,944	0,9434
5	0,9487	0,7385	0,944
6	0,9161	1,2113	0,845
7	-	1,0994	1,1005
8	0,9344	1,015	1,0625
9	0,593	0,912	1,294
10	0,926	0,518	0,932
11	0,669	0,578	0,7853
12	-	1,314	0,768
13	1,31	0,689	0,61
14	1,031	0,567	1,0227
15	0,489	-	0,9915
16	1,1956	1,072	0,9305
Media	0,8811	0,901521	0,931394
Desvío Estándar	0,218047	0,247656	0,153624
Int.Confianza	0,125896	0,142992	0,08186

## DISCUSIÓN

El método de obtención de la función E/S de las EOAPD varia según los autores. Se observan estímulos primarios cuyas intensidades tienen relación fija ( $L1=L2$  o  $L1 \neq L2$ ), o sea, las intensidades varían en igual magnitud. Por otro lado, estímulos primarios basados en fórmulas, ( $L1=0,4L2+39$  dB), en la cual la relación  $L1$  y  $L2$  no es fija, varia según la intensidad de  $L2$ .

Existen también otros parámetros que varían entre los autores en mayor o menor grado, como el trecho de intensidades consideradas, las frecuencias elegidas, el tipo de promediación de la señal y la relación señal/ruido.

Esa variedad de parámetros en la metodología del test torna difícil comparar resultados y definir su utilidad en la rutina clínica<sup>(9)</sup>. Por ese motivo, establecer datos normativos propios, utilizando el aparato de emisiones otoacústicas del Departamento de Otorrinolaringología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Santa Casa de São Paulo en la población ahí atendida, fue una necesidad.

En la intención de calcular el índice de crecimiento de la función E/S de las EOAPD, encontramos funciones o curvas de aspecto polimorfas. Sometidas a un análisis subjetiva, la curva de crecimiento de aspecto rectilíneo representó la minoría de las funciones. Eso coincide en cierta medida con la literatura: la mayoría de los autores hizo el cálculo del índice de crecimiento por trechos de curva, lo que induce a pensar de la existencia de funciones con formatos variables, lo que imposibilitó otorgar a la función E/S un único valor.

Así, algunos autores seleccionaron trechos de curva y realizaron el cálculo del IC en ese intervalo<sup>(2,11,17)</sup>. Ya, otros autores<sup>(19,20,21)</sup>, dividieron la función E/S en porciones, haciendo el cálculo del IC en cada porción, evaluando la extensión total de la curva. Nuestros datos fueron tratados de manera semejante, elegimos trechos de curva de comportamiento rectilíneo y calculamos el índice de crecimiento en esos trechos (Gráfico 4).

Para llegar a nuestro objetivo, en primer lugar, los datos fueron analizados estadísticamente y conseguimos demostrar que los datos de la función E/S de las EOAPD son iguales para las repeticiones a lo largo del tiempo y para los diferentes oídos (derecho e izquierdo). Ese resultado está acorde con la mayoría de los autores<sup>(11,12,14,25,28,31)</sup>. Ellos relataron una alta reproducibilidad intra-sesiones y entre-sesiones de la función E/S de las EOAPD.

Considerando esos resultados previos y abarcando solamente aquel trecho rectilíneo de la función E/S, calculamos el índice de crecimiento incluyendo



el conjunto total de datos, o sea, en aquellos trechos, ambas sesiones y ambos oídos (derecho e izquierdo) y conseguimos un valor único que varía con la frecuencia impuesta y se ajusta para cualquier individuo, dentro de aquel trecho de estímulo (**Tabla 1**).

El resultado de los datos tiene por lo menos dos semejanzas con la literatura:

- 1- un número menor que uno
- 2- un número creciente para frecuencias crecientes

La mayoría de los autores, incluso que no hayan utilizado los mismos parámetros de estímulo<sup>(2,11,12,14,16-19,20,21)</sup> evidenciaron, en la función E/S, un índice de crecimiento menor que 1 dB/dB. Ese mismo valor de índice de crecimiento inferior a 1 dB/dB, también fue conseguido en nuestros resultados.

El hecho de encontrar un índice de crecimiento en media con valor inferior a 1 dB/dB significa que el crecimiento de la respuesta en aquellos trechos de curva fue menor, cuando comparado al incremento de la intensidad del estímulo primario. Eso nos induce a pensar en la existencia de una respuesta compresiva, en aquellos trechos, lo que coincide en cierta medida con observaciones previas, referentes al comportamiento compresivo del mecanismo activo de amplificación coclear en oídos normales<sup>(3,22)</sup>.

Conseguimos un valor de IC único que varía con la frecuencia impuesta y observamos una relación lineal entre el índice de crecimiento y las frecuencias en estudio (**Gráfico 5**). Algunos autores evidenciaron un comportamiento similar a nuestros resultados<sup>(10,12)</sup>.

El valor del índice de crecimiento calculado fue semejante entre los individuos. Así, como observamos en la tabla 7, los valores de índice de crecimiento conseguidos para cada frecuencia (1000; 2000; y 4000 Hz) fueron: 0,88; 0,90 y 0,93 con DE de 0,22; 0,25 y 0,15 e intervalo de confianza de 0,12; 0,14 y 0,08 respectivamente. Pocos autores se refieren a la variabilidad del IC de la función E/S de las EOAPD entre los sujetos. Así, Gaskill, Brow<sup>(16)</sup>, describe una media de IC de 0,91 dB/dB, con desvío estándar de 0,09. Un resultado uniforme fue observado dentro del grupo de sujetos incluidos por Dorn en al<sup>(21)</sup>.

Ya Nelson, Kimberley<sup>(18)</sup>, aparte de haber encontrado valores medios de IC muy bajos de 0,34 a 0,56 dB/dB, evidenciaron resultados muy variables entre las frecuencias y entre los individuos, cuyo valor varió de 0 a mayor a 1 dB/dB. Esos resultados podrían ser explicados por el hecho del cálculo del IC haber sido hecho muy próximo al limiar de respuesta de la función E/S de las EOAPD.

Se observamos el **gráfico 4**, que ilustra solamente los trechos lineales de la función E/S, constatamos

valores parecidos para los coeficientes angulares (índice de crecimiento) y bastante dispersión para los coeficientes lineales (variando con los diferentes individuos). Esa observación sugiere que el coeficiente angular es un dato más uniforme, cuando comparado con las amplitudes de las respuestas. En otras palabras, las amplitudes de las respuestas son variables entre los individuos, aunque el índice de crecimiento es un dato más uniforme entre los individuos. Eso indica que el IC podría ser considerado un dato útil en la clínica. La gran variabilidad de la amplitud de la función E/S de las EOAPD entre los individuos fue referida por varios autores<sup>(11-15,31)</sup>.

En concordancia con Lasky et al<sup>(12)</sup> y Lasky et al<sup>(14)</sup> la variabilidad de las amplitudes de la respuesta de la función E/S de las EOAPD podría ser debida a varios factores. Pero considerando que hubo buena reproducibilidad en función al tiempo, esa variabilidad no puede ser atribuida a errores de medición, si a una característica propia del sujeto.

Con relación a la reproducibilidad del índice de crecimiento de la función E/S de las EOAPD en función del tiempo, considerando que los datos de la función E/S de las EOAPD son iguales para las repeticiones a lo largo del tiempo, podemos afirmar que el índice de crecimiento si repetido después de un mes o tres meses, deberá presentar resultados semejantes, dentro de aquellos valores calculados para cada frecuencia, con margen de seguridad de 95 %.

En concordancia con otros autores<sup>(26,29)</sup>, y considerando que el número de sujetos incluidos en el estudio no es suficiente para una generalización de los resultados, estudios con casuísticas mayores serán necesarios para definir parámetros y el límite de variación normal entre test e retest.

Aún, según Shaffer et al<sup>(15)</sup> e Shera<sup>(30)</sup>, afirmar que las emisiones otoacústicas evocadas producto de distorsión sean el resultado de un solo mecanismo parecería incorrecto. Existen, según los autores, dos mecanismos diferentes de generación. Esos mecanismos dieron sitio a nuevos estudios, que en el futuro podrían ratificar o inclusive rectificar los conceptos actuales.

## CONCLUSIONES

Podemos afirmar que, en la población estudiada:

El valor del índice de crecimiento calculado de la función E/S de las EOAPD fue semejante entre los individuos.

El valor de índice de crecimiento calculado de la función E/S de las EOAPD fue reproducible en relación al tiempo.

## REFERÊNCIAS

- 1- Oliveira, JÁ. Fisiologia clínica da audição – cóclea ativa. In: Lopes Filho O, Campos CA. Tratado de otorrinolaringologia. São Paulo; Rocha; 1994. p.510-30.
- 2- Abdala C. Distortion product otoacoustic (2f1-f2) amplitude growth in human adults and neonates, *J Acoust Soc Am* 2000;107(1):446-56.
- 3- Oxenham AJ, Bacon SP. Cochlear compression: perceptual measures and implications for normal and impaired hearing. *Ear Hear* 2003;24(5):352-66.
- 4- Kemp DT. Evidence of mechanical nonlinearity and frequency selective wave amplification in the cochlea. *Arch Otorhinolaryngol* 1979;224(1-2):37-45.
- 5- Lonsbury-Martin BL, Whitehead ML, Martin GK. Clinical applications of otoacoustic emissions. *J Speech Hear Res* 1991;34(5):964-81.
- 6- Lopes Filho O, Carlos R. Produtos de distorção das emissões otoacústicas. *Rev Bras Otorrinolaringol* 1996;3(5):224-37.
- 7- Fowler, EP. The recruitment of loudness phenomenon. *Laryngoscope* 1950;60(7): 680-95.
- 8- Metz O. Threshold of reflex contractions of muscles of middle ear and recruitment of loudness. *AMA Arch Otolaryngol* 1952;55(5): 536-43.
- 9- Roig-Ocampos JL. Análise crítica das emissões otoacústicas de produto de distorção função entrada saída em seres humanos . [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo;2001.
- 10- Tiradentes JB, Coube CZ, Costa Filho OA. Estudo do padrão de respostas das curvas de crescimento (dp growth rate) das emissões otoacústicas produto de distorção em indivíduos com audição normal. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2002;68(1):21-6.
- 11- Lonsbury-Martin BL, Harris FP, Stanger BB, Hawkins MD, Martin GK. Distortion product emissions in humans. I. Basic properties in Normally Hearing Subjects. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1990;147:3-14.
- 12- Lasky R, Perlman J, Hecox K. Distortion-product otoacoustic emissions in human newborns and adults. *Ear Hear* 1992;13(6):430-40.
- 13- He N-j, Schmiedt RA. Fine structure of the 2f1-f2 acoustic distortion product: changes with primary level. *J Acoust Soc Am* 1993;94(5):2659-69.
- 14- Lasky RE, Snodgrass E, Hecox K. Distortion-product otoacoustic emission input/output functions as a function of frequency in human adults. *J Am Acad Audiol* 1994;5(3):183-94.
- 15- Shaffer LA, Withnell RH, Dhar S, Lilly DJ, Goodman SS, Harmon KM. Sources and mechanisms of DPOAE generation: implications for the prediction of auditory sensitivity. *Ear Hear* 2003;24(5):367-79.
- 16- Gaskill SA, Brown AM. The behavior of acoustic distortion product, 2f1-f2, from the human ear and its relation to auditory sensitivity. *J Acoust Soc Am* 1990;88(2):821-38.
- 17- Bonfils P, Avan P. Distortion-product otoacoustic emissions. Values for clinical use. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118(10):1069-76.
- 18- Nelson DA, Kimberley BP. Distortion-product emissions and auditory sensitivity in human ears with normal hearing and cochlear hearing loss. *J Speech Hear Res* 1992;35(5):1142-59.
- 19- Popelka GR, Osterhammel PA, Nielsen LH, Rasmussen AN. Growth of distortion product otoacoustic emissions with primary-tone level in humans. *Hear Res* 1993;71(1-2):12-22.
- 20- Kummer P, Janssen T, Arnold W. The level and growth behavior of the 2f1-f2 distortion product otoacoustic emission and its relationship to auditory sensitivity in normal hearing and cochlear hearing loss. *J Acoust Soc Am* 1998;103(6):3431-44.
- 21- Dorn PA, Konrad-Martin D, Neely ST, Keefe DH, Gorga EC, Gorga MP. Distortion product otoacoustic emission input/output functions in normal-hearing and hearing-impaired human ears. *J Acoust Soc Am* 2001;110(6):3119-31.
- 22- Gher DD, Janssen TH, Michaelis ChE, Deingruber K, Lamm K. Middle ear and cochlear disorders result in different DPOAE growth behaviour: implications for the differentiation of sound conductive and cochlear hearing loss. *Hear Res* 2004;193(1-2):9-19.
- 23- Popelka GR, Karzon RK, Arjmand EM. Growth of the 2f1-f2 distortion product otoacoustic emission for low-level stimuli in human neonates. *Ear Hear* 1995;16(2): 159-65
- 24- Eckley CA. Análise crítica das emissões otoacústicas de produto de distorção em seres humanos [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo;1996.
- 25- Franklin DJ, Mc Coy M, Martin GK, Lonsbury-Martin BL. Test/retest reliability of distortion-product and transiently evoked otoacoustic emissions. *Ear Hear* 1992;13(6):417-29.
- 26- Guedes AC, Passos SN, Goffi Gomez MVS, Ferreira Bento R. Estudo da reprodutibilidade das emissões otoacústicas em indivíduos normais. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2002;68(1):34-8.
- 27- Hallenbeck H, Dancer J. Distortion-product otoacoustic emissions in ears with normal hearing sensitivity: test-retest variability. *Percept Mot Skills* 2003;97(3 Pt 1):990-2.
- 28- Sakashita T, Kubo T, Kusuki M, Kyunal K, Ueno K, Hikawa CH, et al. Patterns of change in growth function of distortion product otoacoustic emissions in Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998;538:70-7.
- 29- Abdala C, Sininger E, Sininger Y. Maturation of medial efferent system function in humans. *J Acoust Soc Am* 1999;105 (4):2392-402.
- 30- Shera CA. Mechanisms of mammalian otoacoustic emission and their implications for the clinical utility of otoacoustic emissions. *Ear Hear* 2004;25(2):86-97.
- 31- Müller J, Janssen Th. Similarity in loudness and distortion product otoacoustic emission input/output functions: implications for an objective hearing aid adjustment. *J Acoust Soc Am* 2004;115(6):3081-91.

**Artículo Original**

# *Radiología Forense: Tomografía Computada de senos paranasales como método para identificar a las personas*

## *Forensic radiology: Computed tomography(CT) of paranasal sinuses as a method to identify people*

**Dr. Ricardo Cuevas Sarria<sup>1</sup>**

**Dr. Carlos Mena Canata<sup>2</sup>**

**Prof. Dr. Nicolás Lezcano<sup>3</sup>**

**Prof. Dr. Edgar Martínez<sup>4</sup>**

- 1) Médico Residente, Cátedra de Medicina en imágenes
- 2) Médico Agregado, Cátedra de Otorrinolaringología
- 3) Director de Post Grado de Medicina Forense F.C.M-U.N.A
- 4) Profesor Titular, Jefe del Servicio de Radiología H.C.-U.N.A.

### **RESUMEN**

La radiografía simple, considerada el método ideal para la valoración de la enfermedad inflamatoria de los senos paranasales, se sustituyó por la Tomografía Computada, por que presenta una mejor valoración del complejo osteomeatal, del esfenoides y de las celdillas etmoidales. En el ámbito legal se utiliza la radiografía simple para el reconocimiento de cadáveres y de personas vivas, ya sean de los senos paranasales o de otras partes del cuerpo que contengan algún dato particular. Con el creciente aumento de los pedidos de Tomografía Computada de senos paranasales y los avances tecnológicos, contamos con mejores imágenes y sin muchas variaciones en cuanto a las técnicas y distancias del paciente al equipo emisor de rayos x. Un número considerable de pacientes se someten al estudio en algún momento de sus vidas, con un alto porcentaje entre los 15 a 30 años; y sin tantas variaciones en cuanto al género. Teniendo en cuenta esto, más el carácter individual que poseen los senos paranasales, sobre todo los senos frontales y la mayor resistencia que presenta a las destrucciones por patologías, creemos que sería ideal para la utilización en la identificación de seres humanos. Es un método de costo relativamente accesible, de gran sensibilidad, excelentes imágenes en todos los planos espaciales y de muy fácil almacenamiento.

### **SUMMARY**

The simple radiography, considered as the ideal method for the assessment of the inflammatory disease of the paranasal sinuses, is replaced by the Computed Tomography, as it presents a better valuation of the ostiomeatal complex, the sphenoid and the ethmoidal cells. In the legal scope, a simple radiography can be used for the recognition of corpses and living persons, by the paranasal sinuses or other parts of the body that can contain particular information. With an increasing request of paranasal sinuses Computed Tomography's, followed by the technological advances, we account with better quality images, without considerable variations of techniques and distance of the patient from the X-Ray equipment. In other terms, this mean that by using Computed Tomography, we obtain better results than by using X-Ray equipment. A considerable amount of patients undergo studies during their entire life, with higher percentage between the age of 15 and 30, regardless

of gender and other social factors. By this, plus the particular features of the paranasal sinuses and their major resistance to many pathological destructions. We certainly believe that these studies are ideal for the identification of human beings. The major advantages of these techniques are their low cost, higher sensibility, excellent image qualities in all views and easy storage system.

## INTRODUCCIÓN

Los senos paranasales son extensiones de la cavidad nasal, originarias de la cápsula nasal, luego de la invaginación del epitelio nasal hacia los huesos craneofaciales <sup>(1)</sup>.

Anatómicamente estas cavidades sinusales son denominadas de acuerdo con el hueso en el que se desarrollan y crecen; encontrándose los senos frontales, maxilares, etmoidales y esfenoidales <sup>(1)</sup>.

Todos los senos paranasales son bilaterales. Con excepción de los senos maxilares que están totalmente separados por la cavidad nasal, los demás son paramedianos <sup>(1)</sup>.

Los senos frontales, etmoidales y esfenoidales, son paramedianos y generalmente asimétricos, por la osificación bilateral que presentan y el tabique intersinusal, por lo general no divide el seno en compartimientos iguales y en ocasiones puede faltar <sup>(1)(2)</sup>.

Desde el punto de vista funcional, las cavidades paranasales se dividen en anteriores, que vierten su producción de moco en el meato medio, por debajo de la inserción del cornete medio y las posteriores, que vierten su producción de moco en el meato superior, por debajo de la inserción del cornete superior <sup>(3)</sup>. Los anteriores son: maxilares, frontales y etmoidales anteriores; los posteriores son los etmoidales posteriores y esfenoidales. Los senos etmoidales forman parte de ambos sistemas de drenaje, divididos por la inserción del cornete medio <sup>(4)</sup>.

Embriológicamente los senos paranasales inician su desarrollo al segundo mes de vida intrauterina, en el periodo de transición entre embrión y feto, comenzando por las celdillas etmoidales anteriores y por el seno maxilar. El desarrollo de los senos esfenoidales y frontales se inicia a los cuatro meses de vida fetal, pero solo al tercer o cuarto mes post-natal inicia su neumatización <sup>(1)(5)</sup>.

Los senos esfenoidal y maxilar aparecen como depresiones de la mucosa durante el tercer mes de la vida prenatal. En este periodo aparecen brotes glandulares en las depresiones de las mucosas del hialto semilunar del meato medio para formar el futuro seno maxilar. En el momento del nacimiento, el seno maxilar es un saco tubular, relativamente bien desarrollado, cuyo suelo se sitúa ligeramente por debajo

del borde superior del meato inferior. La expansión del seno maxilar hacia el tamaño y forma propios del adulto es relativamente rápida a partir del séptimo año <sup>(6)</sup>.

Los senos esfenoidales se originan durante el tercer mes de vida fetal a partir de un par de evaginaciones de la mucosa en la porción posterosuperior de la cavidad nasal. El desarrollo de estas evaginaciones es lento, de forma que ni siquiera en el nacimiento se encuentran en relación con el cartílago nasal posterior o el esfenoides óseo. La neumatización del esfenoides tiene lugar en la mitad de la infancia, y procede rápidamente después de los 7 años hasta adquirir su forma y extensión final, que suele alcanzarse entre los 12 y los 15 años e incluso antes <sup>(7)(8)</sup>.

Las celdas etmoidales se originan durante el quinto y sexto mes de la vida fetal en los meatos superior y supremo para formar el grupo posterior. El grupo anterior de celdas derivadas del meato medio se sitúa, en general, por delante de las celdas que se originan en el meato superior. Estos grupos de celdas se extienden de forma irregular con grandes variaciones individuales y de grupo, y se encuentran bastante bien conformados en el momento del nacimiento. Los recesos epiteliales redondeados que forman las celdas están separados entre sí por espacios y tabiques óseos. El crecimiento de las celdas es relativamente rápido, especialmente durante el segundo año de vida. A los 7 años de vida, la mayoría o todo el espacio disponible se halla neumatizado y entre los 12 y 14 años las celdas han adquirido su forma definitiva <sup>(9)</sup>.

El seno frontal esta formado en el interior del hueso hemifrontal; se origina en el receso nasofrontal o fronto-etmoidal. Un tabique parasagital separa completamente los dos senos individualizándolos anatomo-funcional y patológicamente. Septos frontales incompletos pueden ser encontrados en el interior de cada seno <sup>(1)</sup>.

El seno frontal presenta variedades anatómicas, volumétricas y dimensionales, pudiendo alcanzar enormes proporciones con recesos zigomáticos, supra-orbitarios y parietales. El seno frontal puede estar ausente en el 16% de los casos <sup>(10)(11)(12)(13)(14)</sup>.

La neumatización del hueso frontal comienza al final del primer año de vida en una de las tres formas siguientes:

- 1) por expansión del receso frontal en la porción anterosuperior del infundíbulo;
- 2) mediante el desarrollo de una de las celdas frontales;
- 3) por el crecimiento y expansión de una celda bullosa <sup>(10)(11)(12)(13)(14)(15)(16)</sup>.

La localización del ostium frontal del adulto variará algo, dependiendo de cuál sea el origen del seno

frontal. El crecimiento del seno frontal (del tamaño de un guisante) es lento hasta el séptimo año de vida; el seno no adquiere su forma y extensión adulta hasta los 15-20 años <sup>(13) (14) (15)</sup>.

### RADIOANATOMIA Y DESARROLLO

La radioanatomía básica y los datos del desarrollo de los senos paranasales tienen gran importancia en la interpretación de los hallazgos radiográficos.

En comparación con los datos métricos de hace 40 años, en la actualidad se observa un aumento moderado en la longitud y superficie media de los senos paranasales. Estas cifras concuerdan con otros datos que indican un desarrollo acelerado del cuerpo humano.

La primera visualización de los senos paranasales sobre placas radiográficas varía con la edad y el sexo de los jóvenes. Se observó que en grandes grupos de niños, el desarrollo de los senos hasta los 10 años es más prominente en las chicas. El tamaño adulto medio se alcanza a la edad de 13-15 años en las niñas y a la de 14-16 en los niños. Los estudios estadísticos también han mostrado senos paranasales mayores en los varones adultos que en las mujeres. Estas diferencias son muy significativas en los senos frontal y esfenoidal.

Anatómicamente el seno frontal se localiza entre las tablas externa e interna de la porción vertical del hueso frontal, pero pueden extenderse hacia atrás al techo orbitario. Se neumatizan con lentitud de abajo hacia arriba, alcanzando el nivel de las bóvedas orbitarias a la edad de los siete u ocho años <sup>(17)</sup>. La primera aparición radiográfica del seno frontal suele coincidir con el cierre óseo de la sutura metópica. Si embargo, no existe correlación significativa entre el desarrollo del seno frontal y la persistencia de la sutura metópica. Habitualmente, a la edad de los 2 a 4 años se visualizan radiográficamente los senos frontales, pero ocasionalmente el desarrollo puede no iniciarse hasta los 6 años de edad. La frecuencia de la aplasia de los senos frontales, que puede ser unilateral o bilateral, varía según diferentes estadísticas. Sin embargo, todas las anomalías del desarrollo del seno frontal suponen un 10% de los casos examinados.

El seno frontal bien desarrollado difiere considerablemente en tamaño y forma y en el número de recesos, las cuales pueden llegar a ocupar una tercera parte o más del hueso frontal. La pared intraseptal puede estar en la línea media o desplazada excéntricamente, lo que no tiene significado patológico. La configuración del seno frontal desarrollado es una característica exclusiva. <sup>(17)</sup>

En general sólo los senos maxilares son reconocibles en el recién nacido <sup>(17)</sup>. En esta época se ven muy

pequeños; con el crecimiento, el antro maxilar adopta gradualmente su forma característica en pirámide bilateral simétrica.

El esfenoides puede contener cavidades pares o impares dependiendo de si existe o no el variable tabique medio del hueso. Como regla, los senos esfenoidales no se empiezan a neumatizar sino hasta el tercero o cuarto año, y entonces, por lo general, lo hacen en forma asimétrica. La forma y tamaño de los senos esfenoidales varía mucho, casi tanto como la de los senos frontales <sup>(2)</sup>.

Los senos etmoidales se componen de un grupo numeroso de pequeñas celdillas localizadas entre las órbitas y la porción superior de la nariz. Aparecen desde el nacimiento pero son tan pequeñas, que su valoración por métodos radiológicos no es practicable sino hasta el quinto o sexto año de la vida <sup>(18) (19)</sup>.

### ANTROPOLOGÍA FORENSE

Esta ciencia tiene como finalidad el estudio de los restos óseos esqueléticos, con objeto de llegar a la identificación personal y averiguar la causa de la muerte, la data de la muerte, la edad, sexo, raza, estatura, posibles marcas profesionales, antiguas lesiones óseas, así como el estudio de la cavidad bucal y todo cuanto sea posible para proporcionar información a los investigadores policiales para que puedan llegar a la identificación de una víctima.

El Antropólogo ve los huesos que estudia como un papel de calco en el que han quedado registrados cuantos acontecimientos han tenido lugar a lo largo de la vida de un individuo y especialmente los traumatismos que han llevado a la muerte de la víctima.

A sus laboratorios son enviados constantemente restos cadavéricos que pueden llegar en muy diversos estados de descomposición, de momificación adipocira, de putrefacción o simplemente ya esquelizados. Es precisamente en estos casos, en que la autopsia propiamente forense poco o nada puede deducir de las partes blandas y en los que la policía no ha encontrado huellas dactilares u objetos que permitan la identificación, cuando empieza el trabajo del antropólogo forense <sup>(20)</sup>.

Lo primero que se hace en estos laboratorios es esqueletizar los restos, así en cuarenta y ocho horas, al disponer de unos restos esqueléticos limpios, desodorados y esterilizados, se puede comenzar el estudio minucioso de cada centímetro de los restos. En ocasiones los restos son hallados momificados. En estos casos se pueden obtener muchas veces las huellas dactilares por medio de la revitalización de los tejidos, de las partes blandas y bien por impresión directa o por medio de fotografía con iluminación especial, se podrán obtener huellas aceptables que permitan la identificación de la víctima <sup>(21)</sup>.



La ayuda de técnicas como la fotografía y la radiografía es fundamental para estos estudios, así como las técnicas histológicas y microscópicas.

La radiografía, aplicada por ejemplo al estudio de los senos frontales del cráneo, es muchas veces definitiva para llegar a una identificación (no hay dos individuos que tengan iguales los senos frontales). Otras veces, la radiografía de la cavidad bucal permite llegar a la resolución de casos que parecían imposibles de resolver. Por otra parte, como el criminal casi siempre deja su sello personal, su tarjeta de visita sobre la víctima o dentro de ella y en las cercanías del lugar donde la depositó, la inspección ocular es tan importante para el investigador policial como para el antropólogo forense, y lo ideal es que se inspeccione el lugar del hallazgo. Así, el antropólogo forense con experiencia en arqueología tiene más oportunidades de sacar partido al caso si estudia in situ el material sobre el que ha de informar aunque sean después indispensables una serie de pruebas que sólo se pueden realizar en el laboratorio <sup>(21) (22)</sup>.

El color de los huesos nos indica a veces si el cadáver estuvo enterrado o bien se esqueletizó a la intemperie, que es un dato igualmente importante. Además de los propios restos óseos, para el antropólogo tienen gran valor por ejemplo, el número y variedad de larvas o pupas de los insectos de la fauna cadavérica, así como los residuos de polvo y micro partículas contenidas en las ropas del cadáver o las uñas de éste <sup>(21)</sup>.

El estudio de la fauna cadavérica permite llegar a averiguar la data de la muerte a veces con bastante aproximación, la época del año en que tuvo lugar, los lugares dónde estuvo la víctima o algunos de sus hábitos, todo lo que es parte de la solución final <sup>(20)</sup>.

### **RADIOLOGÍA FORENSE.**

La radiología, en su aplicación medicolegal, es uno de los sistemas más simples y eficaces en el campo de la identificación personal, ya que el perfeccionamiento de la aparatología ofrece una amplia posibilidad, práctica y rápida, en este campo del conocimiento científico.

La radiología ha demostrado ser útil en la identificación de sujetos vivos (niños, dementes), de cadáveres en proceso de putrefacción o esqueletizados y, fundamentalmente, de víctimas de hechos de violencia, así como en personas fallecidas en catástrofes (incendios y explosiones).

La sistemática para el estudio de restos óseos incluye la identificación radiológica general del esqueleto, el análisis de la trabeculación ósea, la detección de defectos personales, como deformidades congéni-

tas, alteraciones patológicas o secuelas de fracturas, presencia de prótesis y calcificaciones y fundamentalmente, el estudio de puntos concretos, como los senos craneales y la silla turca.

Se puede estimar también la edad de un sujeto a través de los métodos frontosinusal y craneoselar o tez de Voluter, que se basa en la descripción de la silla turca, que aumenta de tamaño rápidamente hasta los 5 años y luego lo hace más lentamente, de tal modo que se establece una relación entre la edad y sus dimensiones, de acuerdo con la tabla de Voluter <sup>(23)</sup>.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivos Generales.**

- Determinar si la radiología es un método auxiliar importante, incluso para la medicina forense.
- Determinar si es posible identificar a las personas por medio de las tomografías de los senos paranasales.

### **Objetivos Específicos.**

- Describir la prevalencia de edad y sexo en los estudios tomográficos de los senos paranasales por los profesionales médicos.
- Determinar la individualidad de los senos frontales entre las imágenes de los diferentes pacientes sometidos a tomografías.
- Describir la presencia de patologías en los senos frontales exclusivamente.
- Identificar destrucción de la arquitectura ósea de los senos frontales referente a patologías preexistentes o relacionadas con la edad.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Tipo de Estudio.**

Para la presente monografía se realizó un estudio con muestreo observacional, descriptivo, de corte transversal, no probabilístico.

### **Universo y Muestreo**

Se tomaron casos consecutivos de estudios tomográficos de senos paranasales en los cortes coronales almacenados en el procesador del quipo de tomografía de cuatro corte General Electric modelo Brights Speed, de la Cátedra de Radiología del Hospital de Clínicas desde el 1º de Junio hasta el 30 de Septiembre del 2007. Un total de 106 pacientes sometidos a estudios tomográficos en ese periodo de tiempo.

Se analizaron variables tales como edad, sexo, tamaño de los senos paranasales de acuerdo a sus celdas, presencia de patologías y presencia de destrucción ósea.

### Técnica e Instrumento

Para el efecto se realizó un cuestionario que contenía las variables del presente estudio.

Los datos se recopilaron en planilla electrónica Excel 6.0 y se analizaron por estadísticas descriptivas.

## RESULTADOS

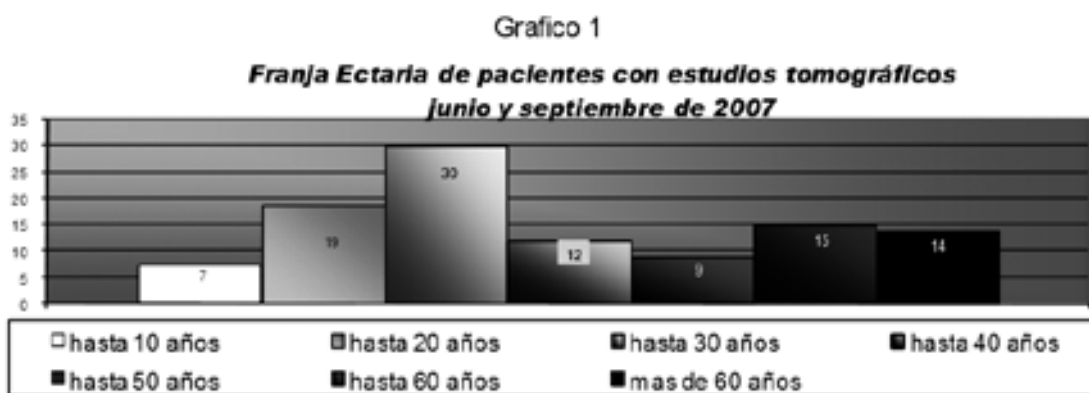
Entre junio y septiembre del 2007 se realizaron estudios tomográficos a 106 pacientes con edades comprendidas entre 2 a 80 años. La distribución por franjas etaria fue la siguiente de 1 a 10 años 7 pacientes (6.6%), de 11 a 20 años 19 pacientes (18%), de 21 a 30 años 29 pacientes (27.3%), de 31 a 40 años 12 pacientes (11.3%), de 41 a 50 años 9 pacientes (8.5%), de 51 a 60 años 15 pacientes (14%) y mayores a 60 años 14 pacientes (13.2%) (**gráfico 1**).

Con respecto al sexo, 58 (54.7%) fueron masculinos y 48 (45.3 %) femeninos (**gráfico 2**).

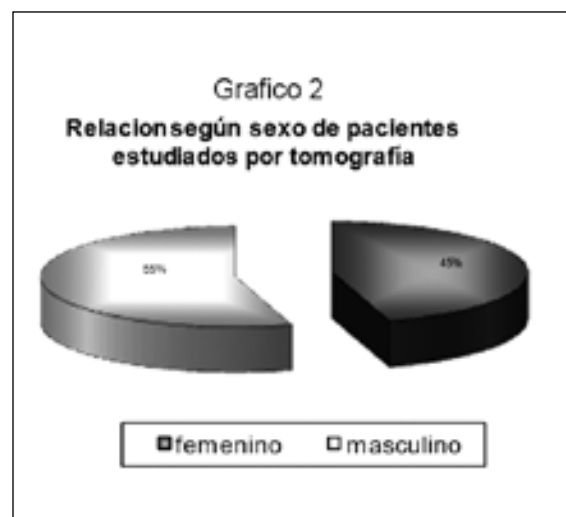
Se usaron parámetros comparativos simples en cuanto al tamaño de los senos frontales grandes, medianos, pequeños y con ausencia total de los mismos; 38 (35.8%) grandes, 48 (45,2%) medianos, 17 (16%) pequeños y 3 (2.8%) sin neumatización (**grafico 3**); teniendo en cuenta estos datos se subdividió en predominio derecho, izquierdo, iguales y la presencia de mas de dos celdas. De los que presentaban senos frontales grandes 19 (50%) eran bilaterales, 11 (28.9%) de predominio izquierdo, 3 (7.9%) derechos y 5 (13.1%) presentaban tres celdas; de los medianos 29 (60.4%) eran bilaterales, 11 (22.9%) izquierdos, 1 (2%) derecho, 6 (12.5%) tres celdas y 1 (2%) central; de los pequeños 13 (76.4%) bilaterales y 4 (23.5%) derechos; si neumatización 4 del lado derecho y 2 del izquierdo.

Encontramos 77 (72.6%) estudios sin patologías y 26 (24.5%) con patologías (**gráfico 4**).

De los senos paranasales que presentaban patolo-



Fuente: Archivo Cátedra de Medicina en Imágenes - Facultad de Ciencias Médicas-U.N.A.





gías 16 (61.5%) con sinusitis, 9 (56.2%) bilateral, 5 (31.2%) del lado izquierdo y 2 (12.5%) del derecho, 11 (42.3%) con engrosamiento mucoso, 8 (72.7%) del lado derecho, 3 (27,2%) del izquierdo y 1 (3.8%) pólipo del lado derecho (**gráfico 5**).

No comprobamos la presencia de destrucción ósea en los pacientes que presentaban patología en los senos frontales.

## DISCUSIÓN

Los senos paranasales en general alcanzan su tamaño y forma propios del adulto entre los 18 a 20 años de edad, siendo más temprano en las niñas que en los niños. En general sólo los senos maxilares son reconocibles radiográficamente en el recién nacido y el último en completar su desarrollo es el frontal, que confiere en su desarrollo características exclusivas y particulares. La aplasia de los senos frontales, puede ser unilateral o bilateral, según diferentes estadísticas; sin embargo, todas las anomalías del desarrollo del seno frontal suponen un 10% de los casos.

La tendencia en cuanto al tratamiento de enfermedades de los senos paranasales es el tratamiento sintomático y no radiológico, así los profesionales médicos especialistas utilizan cada vez en menor proporción las radiografías de los senos paranasales, cuyas técnicas más utilizadas son básicamente la de Waters (Mentonasoplaca) y la de Caldwell (Frontonasoplaca).

Entre estas la más utilizada en la clínica es la de Waters, por que permite la visualización de mayor cantidad de senos en una sola posición y así disminuir los costos de salud; sin embargo la de Caldwell es la que más nos interesa para la identificación de

seres humanos, por ser la que ofrece la mejor visualización de los senos frontales y está es muchas veces definitiva para llegar a una identificación porque no hay dos individuos que tengan senos frontales idénticos <sup>(17)</sup>.

El inconveniente es que los allegados a la suelta víctima deben aportar una radiografía (pre-mortem), luego se toma una radiografía al cráneo (post-mortem) y se establece la comparación entre ambas; sin embargo, la posición y la distancia de ambas radiografías no siempre coinciden, lo que dificulta al perito establecer la comparación por simple inspección visual o superposición entre ambas; esta situación fue planteada por el Equipo argentino de Antropología Forense y la Dirección de Registro de Personas Desaparecidas de la Provincia de Buenos Aires; cuyo objetivo es entregar los restos a los familiares de las personas desaparecidas y aportar pruebas a las causas judiciales correspondientes.

Para solucionar este problema se diseñaron métodos utilizando técnicas de Procesamiento Digital de Imágenes como por ejemplo los métodos Descriptores de Fournier que son los más utilizados basados en los análisis de las características externas (contornos).

Actualmente la Tomografía Axial Computarizada ha abierto una nueva era en la medicina diagnóstica y pronóstica; pasando a ser el método de estudio de elección por los profesionales médicos especialistas en otorrinolaringología y clínica médica para la valoración de los senos paranasales, proporcionando imágenes en los tres planos (axial, coronal y sagital).

Con los equipos de Tomografía Helicoidal Multicortes o Multidetectores se obtiene imágenes en tres dimensiones de cualquier parte de la anatomía



humana, sobre todo imágenes tridimensional del rostro humano a partir de una simple tomografía de cráneo, con la cual se podría tener un archivo de las personas que fueron sometidos a estudios tomográficos de cráneos o senos paranasales.

El problema que se plantea primero es que estos equipos tomográficos multicortes o multideectores son escasos todavía en el país e inclusive la mayoría se encuentran solo en Asunción, segundo entre éstos solo algunos son de alta calidad para conseguir una imagen tridimensional del rostro y tercero no se individualizan bien los pacientes con sus nombres y apellidos y mucho menos cuentan con el número de documento de identidad.

En nuestro país es poco probable encontrar que los habitantes cuenten con sus radiografías de senos paranasales, sin embargo con el alto índice de accidentes de tránsito por motocicleta, gran porcentaje de la población sufre fracturas que dejan cicatriz, secuelas e inclusive con el tiempo dejará muchas personas mutiladas y otras tantas con prótesis que proporcionarían nuevos caracteres individuales externos que facilitarían a la identificación.

Analizando todos estos casos y sin tener en cuenta los pacientes politraumatizados; vemos que con la mayoría de los equipos con que contamos; con el aumento de los pedidos por especialistas de estudios tomográficos de los senos paranasales; la individualidad, resistencias a patologías y a la destrucción ósea de los senos frontales; contamos con un elemento interesante para la obtención de buenas imágenes.

El poder guardar o copiar las imágenes en Discos Compactos favorece a la mejor conservación y almacenamiento del estudio por parte de los propios pacientes y/o instituciones.

## CONCLUSIÓN

Por todo lo expuesto anteriormente, queda demostrado que la radiología se ha convertido en más que solo un método auxiliar de diagnóstico para los médicos en general, sino también es un método muy útil para la medicina forense y actualmente constituye una rama de esta especialidad, como es la radiología forense.

Dados los resultados obtenidos, cabe concluir que

no existen personas con senos frontales idénticos y que la Tomografía Computada de senos paranasales es un método más específico para señalar los detalles propios de cada persona, haciendo posible su identificación.

De los 106 pedidos y estudios realizados de senos paranasales por Tomografía Computada en la Cátedra de Radiología del Hospital de Clínicas encontramos que la mayoría de los pacientes se encontraban en una franja etaria entre los 10 y los 30 años de edad; que corresponde a la edad de mayor frecuencia de patologías infecciosas; y con un aumento en los pedidos de estudios a los pacientes mayores de 50 años, que presentan índices mayores de patologías crónicas y tumorales según la literatura. No se hallaron mayores diferencias en cuanto a sexo se refiere, habiéndose observado 58 pacientes masculinos (54.7%) y 48 pacientes femeninos (45.2%) que no permite tener una cantidad proporcionada de pedidos en cuanto a sexo.

Encontramos solo tres pacientes que presentaban una agenesia total de los senos paranasales que representa un porcentaje dentro de los previstos en otros estudios uno de ellos superaba los 20 años de edad. Todos los otros pacientes presentaron variaciones importantes en la morfología y tamaños de sus senos frontales; los que presentaban senos de tamaño mediano y grande, en su mayoría eran bilaterales y la otra parte presentaban un desarrollo asimétrico a expensas del lado izquierdo.

Solo un 24.5% de los estudios presentaban patologías simples del Seno Frontal como sinusitis y engrosamiento mucoso leve o pólipos, y ningún paciente presentaba destrucción ósea, ya sea por patología propia de los senos frontales o por patologías vecinas.

Comprobamos que los senos frontales presentan bastante resistencia a la destrucción o deformación por patologías lo cual nos brinda un excelente método de importancia médico legal para la identificación de individuos vivos o muertos, y utilizando la Tomografía Computada tenemos un método de estudio de imágenes superior a la radiografía convencional sin presentar tantos problemas en cuanto a la técnica de realización del mismo y mucho menos al almacenamiento de la información.

## BIBLIOGRAFÍA

1. CALDAS NAVARRO, J.A.; DE LIMA NAVARRO, P.; DE LIMA NAVARRO, M. Anatomía da cavidade nasal e seios paranasais. Tratado de OTO-RINO-LARINGOLOGIA. Sociedade Brasileira de Otorrinolaringologia. Tomo 1 Cap. 47. 2003. p: 591-610.
2. BELIENGER, J. J. Enfermedades de la nariz, oído, ca-  
beza y cuello.- 3ra.ed.-Barcelona: Salvat.1988.-- 1398p.
3. BOUCHET, A.; CUIILLERET, J. Anatomía Descriptiva, Topográfica y Funcional. Buenos Aires. Panamericana. 1979.
4. ANON, J.B.; RONTAL, M.; ZIRZINCH, S.J. Anato-

- my of the paranasal sinuses. New York Thieme, 1996, ED:
5. Sadler. T.W. Lagman. Embriología Médica.--5ª.ed.-- Mexico: Panamericana.1990.424p.
  6. VIDIC, S.B. – Extreme Development of the Paranasal Sinuses. *Ann Otol.* 78:1291-1298, 1969.
  7. Testut, Latarjet. Cavidades Neumaticas anexas a fosas nasales. *Tratado de Anatomía Humana.*--9ª.ed.Barcelona: Salvat.1986.tomo III. Libro VIII, art III p 570-583.
  8. SIEBERT, D.R. – Anatomía dos seios esfenoidais. *Rev. Bras Otorrinol.* 60 (1):28-34, 1994.
  9. NAVARRO, J.A.C.; NAVARRO, P.L.; NAVARRO, J.L. – Nasal Cavity and paranasal sinuses. Heidelberg, Pringer, p 34-42; 2000.
  10. KASPER, K.A. – Nasofrontal Connections. *Arch Otolaryngol.* 23: 322-343, 1936.
  11. LANG, J. – Clinical Anatomy of the nose, nasal cavity, and paranasal sinuses. New York, Thieme. p 85-98; 1989.
  12. RONTAL, M.; RONTAL, E. – Studying Whole-Mounted sections of the paranasal sinuses to understand the complications of endoscopica sinus surgery. *Laryngoscope.* 101: 361-366, 1991.
  13. SIEUR, C.; JACOB, O. – Recherches Anatomiques, Cliniques et Operatoires sur les Fosses Nasales et Leurs Sinus. Paris, Rueff, 1901.
  14. TERRACOL, J. ; ARDOUIN, P. – Anatomie des Fosses Nasales et des Caviés annexes. Paris, Maloine. 1965.
  15. RICE, D.H. ; SCHAEFER, S.D. – Endoscopic Paranasal Sinus Surgery. New York, Raven Press, p 159-186 ; 1993.
  16. SHANKAR, L. ; EVANS, K. ; HAWKE, M. ; STANBERGUER, H. – Ann Atlas of Imaging of the Paranasal Sinuses. Singapore, Martin Dunitz, p 73-81 ; 1994.
  17. HODGES, F. J. Manual de Radiología.--2d.ed.-- Mexico: Prensa Medica Mexicana.1970.p.52-60.
  18. SILVERMAN, F.N.; KUHN, J.C. - Diagnóstico por imágenes en pediatría.—1ra.ed. — Madrid: Panamericana.1992. —1071p.
  19. SANCHEZ, A.; PEDROSA. Diagnostico por Imagen. Compendio de Radiología Clínica.--Madrid: Interamericana.1987.805p.
  20. CALABUIG, G. Medicina Legal y Toxicología. —6ª. ed. —Barcelona: Masson.2004.1394p.
  21. PATITO, J.A. Tratado de Medicina Legal y elementos de Patología Forense. —Buenos Aires: Quórum.2003.1067p.
  22. RIOS BRIONES, N.I.; RODRIGUEZ, D. Imagenología. —2da.ed. —México: Editorial El Manual Moderno, 2007. 527p.
  23. CLYDE, A. HELMS, M.D. Fundamentos de Radiología del Esqueleto.--Madrid: Marbán.1993. 210p.

## Artículo Original

# Cáncer de mama en hombres. Casuística del Instituto Nacional del Cáncer (INC)

## Male breast cancer. Cancer National Institute's cases report

**Dr. Blás Antonio Medina Ruíz<sup>1</sup>, Dr. Dario Villalba<sup>2</sup>, Dr. Marcello Galli<sup>3</sup>, Dr. Hector Dami<sup>4</sup>, Dr. Hugo Ojeda<sup>5</sup> y Prof. Dr. Andrés Gines<sup>6</sup>**

- 1) Cirujano Oncólogo de Staff del Instituto Nacional del Cáncer.
- 2) Médico Residente de cuarto año de Oncología Clínica del Instituto Nacional del Cáncer.
- 3) Cirujano Mastólogo de Staff del Instituto Nacional del Cáncer.
- 4) Cirujano Oncólogo de Staff. Instituto Nacional del Cáncer.
- 5) Cirujano Oncólogo de Staff. Instituto Nacional del Cáncer.
- 6) Profesor Titular de la Cátedra de Ginecología y Obstetricia FCM, UNA. Ginecólogo Consultor del Instituto Nacional del Cáncer.

**Institución:** Instituto Nacional del Cáncer. Departamentos de Cirugía y Clínica Oncológica.

**Autor Responsable:** Dr. Blás Antonio Medina Ruíz  
E-mail: [bamci@hotmail.com](mailto:bamci@hotmail.com)

## RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de mama en el hombre es una entidad muy poco frecuente; este hecho se suma a la poca difusión de su existencia. La proximidad de la glándula a las estructuras vecinas, colaboran a que el diagnóstico, en general, se realice en estadios avanzados. ¿Porqué, que implica esta proximidad?

**Objetivo:** Presentar la casuística del Instituto Nacional del Cáncer de Paraguay.

**Material y Método:** Estudio descriptivo-retrospectivo, en base a los datos aportados por las historias clínicas de once casos atendidos en el Instituto Nacional del Cáncer en un período de 25 años.

**Resultados:** Fueron atendidos once pacientes varones con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de mama. Todos presentaron tumor mamario, siendo éste el motivo de consulta en 10 de ellos, puesto que el restante ya había sido intervenido quirúrgicamente en otro centro. Dos pacientes presentaron adenopatía axilar, un paciente presentó secreción por el pezón y otro dolor lumbar agregados.

Nueve pacientes fueron diagnosticados por punción con aguja fina, siendo necesaria la biopsia formal en uno solo. El tratamiento consistió en la mastectomía radical modificada en diez pacientes, el restante recibió quimioterapia al rechazar la cirugía. El seguimiento fue deficiente, y no aporta datos de interés.

**Discusión:** La rareza de la enfermedad hace muy difícil, aún a los grandes centros, realizar estudios aleatorios randomizados que ayuden a su mejor comprensión y manejo. Con éste trabajo descriptivo, está en la intención de los autores crear conciencia de su existencia, y colaborar con su difusión.

**Palabras clave:** Cáncer de mama, hombre, mastectomía.

## SUMMARY

**Introduction:** Male breast cancer is an entity very few frequent This fact, adding the few diffusion of its existence and the proximity of the gland to the adjoining structures contribute to diagnoses in advance stadium generally.

**Objective:** To present the Cancer National Institute's cases report.

**Material and Method:** Descriptive-retrospective study based on data from the Clinical Histories of eleven cases attended at the Cancer National Institute in a period of 25 years,

**Results:** Eleven males were attended with anatomicopathology diagnoses of breast cancer. All of them presented breast tumour which was the consult motive in ten cases, because the left had already been operated in another center. Two patients presented axillary adenopathy, one patient presented secretion by the nipple and other presented lumbar pain added.

Nine patients were diagnosed by Fine Needle Puncture, being needed a formal biopsy in only one. The treatment consisted in the modified radical mastectomy in ten patients; the left received chemotherapy because he refused the surgery. The follow-up was deficient and does not appport relevant dates.

**Discussion:** The rareness of this pathology in the male makes too difficult, so in the great centers, to realize aleatory randomize studies that help in a better understanding and management. With this descriptive work, it's the intention of the authors to create a consciousness of its existence and to collaborate with its diffusion.

**Key words:** Breast cancer, male, mastectomy.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama masculino es poco frecuente, representando menos del 1% de los acontecidos en mujeres y menos del 1,5% de los tumores malignos en el hombre <sup>(1)</sup>.

La presentación habitual es la de un tumor en región mamaria, unilateral, irregular, dura y asimétrica, con frecuente compromiso de la piel o de la pared torácica, lo que conlleva su fijeza, acompañado a veces de adenopatía axilar <sup>(2)</sup>. Existen factores genéticos, ambientales y patológicos predisponentes <sup>(3,4,5,6)</sup>. El manejo clínico se extrapola a los conocimientos adquiridos con la enfermedad en la mujer, siendo el tratamiento quirúrgico el electivo, el cual consiste en la mastectomía, ya sea radical, modificada o ampliada, sin cabida para el tratamiento conservador <sup>(7)</sup>. Los receptores hormonales se encuentran presentes en un alto porcentaje y determinan la utilidad del tratamiento hormonal para éstos pacientes <sup>(1)</sup>.

La clasificación histológica es similar al carcinoma femenino, con franca predominancia del carcinoma ductal, generalmente invasivo, debido a que el carcinoma ductal in situ es sumamente raro, aunque su incidencia, sobre todo en su variedad papilar, ha aumentado gracias al diagnóstico más temprano de la enfermedad. Se han descrito también algunos casos de carcinoma lobulillar <sup>(8)</sup>.

El pronóstico en general es malo debido al diagnóstico en estadios avanzados y sobre todo por la edad de presentación <sup>(9)</sup>.

### Anatomía descriptiva

### Tratamiento

## OBJETIVO

Presentar la casuística del cáncer de mama en pacientes masculinos tratados en el Instituto Nacional del Cáncer de Paraguay, describiendo la incidencia, tipo histológico, presentación, así como los estudios complementarios de diagnóstico y la terapéutica utilizados.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, basándose en los datos aportados por las historias clínicas depositadas en el Archivo General del Instituto Nacional del Cáncer (INC).

Fueron incluidos en el trabajo todos los pacientes varones con diagnóstico confirmado de cáncer de mama tratados en el INC, entre enero de 1980 y diciembre de 2005, independientemente del motivo de consulta. Se intentó evaluar la utilidad de los métodos diagnósticos y terapéuticos utilizados con los resultados obtenidos.

A través de una revisión bibliográfica se pretende actualizar los conocimientos sobre los aspectos más importantes de la enfermedad.

## RESULTADOS

En el lapso de tiempo comprendido entre enero de 1980 a diciembre de 2005 fueron atendidos 11 pacientes de sexo masculino con diagnóstico de cáncer de mama, con un rango de edad de 36 a 81 años y una media de 68 años. Estos provenían de sitios dispersos del país, no habiendo regiones predominantes con mayor incidencia.

Al examen físico se constató un sobrepeso marcado en 8 pacientes (73%). La ginecomastia era reportada como ausente en 8 casos, en los restantes no se menciona.

El motivo principal de consulta en todos los pacientes fue un tumor en región mamaria unilateral, con una equitativa distribución sin predominancia de lado (55% del lado izquierdo). El tumor si bien se asentaba en mamas con relativa adiposidad en los pacientes obesos, 8 casos, siempre fue de consistencia dura, bien delimitado y poco móvil. Cuatro pacientes (36%) presentaban ulceración cutánea. 2 pacientes (18%) presentaron adenopatía axilar clínicamente palpable, uno secreción por el pezón de aspecto sanguinolento y otro se presentó con dolor óseo a nivel de columna lumbar concomitante.

Un paciente que había consultado por tumor mamario del lado izquierdo en otra institución recibió como tratamiento primario una resección tumoral y como la biopsia informó adenocarcinoma fue derivado a nuestro hospital para completar tratamiento.

El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas hasta la primera consulta fue menor a dos meses en dos pacientes (18%), el resto consultó entre dos y cinco meses después de detectar el tumor. Todos los pacientes consultaron en primera instancia en otras instituciones y en ninguno de los casos hubo sospechas de la enfermedad, incluso el que fue sometido a exéresis tumoral estuvo diagnosticado pre - quirúrgicamente como portador de una afección benigna. Estos hechos colaboraron con el diagnóstico en estadios avanzados y con la demora en el inicio del tratamiento. De hecho 7 pacientes (64%) se presentaron en estadio III B y 2 (18%) pacientes en estadio IV. No hubo paciente con T1 (tumor igual o menor a 2 cm. en su diámetro mayor), si 2 pacientes T2 y T3 respectivamente y seis pacientes T4. Un paciente llegó a la consulta con Tx (operado en otro centro). Dos pacientes presentaron metástasis a distancia, uno a hueso y el otro a hígado.

Nueve pacientes (82%) fueron diagnosticados a través de la punción con aguja fina (PAAF). Uno requirió de una biopsia formal al ser la citología no concluyente y el restante llegó a la primera consulta con el diagnóstico confirmado por biopsia tras exéresis tumoral.

Una vez confirmado el diagnóstico, seis pacientes fueron sometidos a ecografía abdominal (55 %), encontrándose en uno de ellos un nódulo hepático, que fue corroborado por tomografía. El paciente que presentó dolor óseo lumbar al momento de la consulta fue sometido a una centellografía ósea que mostró múltiples imágenes compatibles con metástasis.

Diez pacientes (91%) fueron sometidos a cirugía, realizándose a todos ellos una mastectomía radical modificada, con informe anatomopatológico de carcinoma ductal infiltrante, con compromiso linfonodal en seis casos (55%). Cuatro pacientes recibieron adyuvancia con quimioterapia. Al último paciente de la serie, atendido en 2005, se le realizó el estudio de receptores hormonales cuyo resultado fue positivo por lo cual se le agregó tratamiento hormonal con tamoxifeno. No se realizó neoadyuvancia ni adyuvancia con tratamiento radiante en ningún caso.

El seguimiento fue malo. Cuatro pacientes no concurrieron a control postoperatorio y sólo dos de ellos superaron los dos años de seguimiento. El último de la serie es el único actualmente bajo control y libre de enfermedad.

## DISCUSIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad predominante en el sexo femenino. Al sexo masculino le corresponde entre el 0,5 y el 1 % de los cánceres de mama y entre el 0,17 al 1,5 de todos los tumores malignos. En los Estados Unidos de América la in-

cidencia anual es de 1450 casos representando una morbilidad del 0,5 % y una mortalidad del 0,2 al 0,7 %, que representaría unos 300 óbitos anuales <sup>(1,10,11)</sup>. Esta incidencia se encuentra en aumento <sup>(12)</sup>.

En el Instituto Nacional del Cáncer fueron atendidos 11 pacientes portadores de cáncer de mama en 25 años, lo que equivale a 0,44 pacientes por año. Esto representa el 0,0022 % de los cánceres de mama atendidos en este centro, puesto que se trataron unos 200 casos de cáncer de mama en mujeres anualmente en promedio en dicho lapso de tiempo.

La glándula mamaria es un cuerpo glandular par, que en el hombre permanece pequeña y rudimentaria toda la vida. Se originan a partir de las crestas de gestación de las mamas, originadas en el ectodermo, y carecen de lobulillos <sup>(13,14,15,16)</sup>. Todos nuestros casos obedecieron a la variedad ductal, no siendo reportado ningún caso de carcinoma lobulillar <sup>(12)</sup>.

El drenaje linfático a través del plexo subareolar se dirige principalmente a la axila y en menor medida a los linfonodos de la cadena mamaria interna (en los cuadrantes internos) <sup>(14,17)</sup>. Estas cadenas están frecuentemente comprometidas. En nuestra casuística dos pacientes tenían adenopatías palpables en la primera consulta, mientras la Anatomía Patológica confirmó la positividad en seis casos, lo que representa el 55 % de compromiso linfonodal axilar.

El sistema endócrino tiene íntima relación con la glándula a través de los estrógenos, progesterona y prolactina. Éste hecho tiene extrema importancia en el estudio de los receptores hormonales y su relación con el cáncer de mama, estando éstos presentes en el 90 % de los casos en el hombre <sup>(1,5,10,18)</sup>. Sólo un paciente fue estudiado en éste sentido, estando el mismo recibiendo tratamiento hormonal al tener receptores positivos, llevando 3 años de control libre de enfermedad.

Ninguno de nuestros pacientes presentó antecedentes familiares de la enfermedad, lo que no coincide con la literatura que refiere hasta un 30% de historia familiar de cáncer mamario en éstos pacientes. Los otros factores de riesgo conocidos, como el síndrome de Klinefelter, la exposición a radiaciones ionizantes, sobre todo torácicas, tampoco fueron encontradas <sup>(18,19)</sup>. La ginecomastia no está asociada a mayor riesgo de cáncer y representa el diagnóstico diferencial más importante a tener en cuenta. La obesidad es un factor de riesgo <sup>(20)</sup>. En este trabajo 8 pacientes tenían sobrepeso, y no se informa ningún caso de ginecomastia.

La PAAF resultó ser un método diagnóstico con alta sensibilidad y especificidad, puesto que de los 10 pacientes sometidos al método en 9 fue confirmatorio y en el restante sugirió una biopsia ante la sospecha de la enfermedad. Agregado a esto, su bajo costo le



confiere suma utilidad en el manejo de éstos pacientes, si bien el método de elección es el Core Biopsy. La ecografía puede orientar en casos de carcinoma invasor y la mamografía, de difícil realización en el varón por el pequeño tamaño glandular, si bien tiene signos patognomónicos, es realizada con poca frecuencia ante casos sospechosos, y no existe cultura de utilizarlo como screening ante la presencia de factores de riesgo como en la mujer <sup>(7,14,22)</sup>. Ninguno de los dos métodos fue utilizado en nuestra casuística. La ecografía hepática mostró un nódulo hepático que fue confirmado por tomografía, debiendo éste primer método ser utilizado en todos los pacientes, sin embargo a sólo 6 pacientes se le realizó dicho estudio. La centellografía ósea se realizó en un paciente con lumbalgia siendo confirmatorio de Metástasis. Éste método se debe realizar en los estadios I y II sintomáticos y en todos los estadios III y IV. <sup>(14,22)</sup>.

La estadificación no varía con respecto a la de la mujer (23). Todos los pacientes fueron estadiados según las normativas del TNM.

El tratamiento de elección es la cirugía y consiste básicamente en la mastectomía radical modificada, que se llevó a cabo en 10 pacientes, no habiendo lugar para el tratamiento conservador, esto debido al tamaño glandular en el hombre. En caso de axila negativa estaría indicado el estudio del ganglio centinela al igual que en la mujer. <sup>(24,25)</sup>. No se reportó ningún procedimiento de búsqueda de ganglio centinela. La radioterapia adyuvante está indicada para los casos de tumores grandes, con márgenes próximos, adenopatías palpables clínicamente, o carcinoma inflamatorio y reduciría el riesgo de recidiva local (1,2,5). No se reporta éste tratamiento en nuestra casuística, no detallándose los motivos de su omisión. La terapia sistémica está indicada ante la presencia de factores pronósticos adversos y no varía con respecto al realizado en la mujer. Actualmente, y gracias al conocimiento de la presencia de receptores hormonales, tanto para estrógenos como para progesterona

positivos, el tratamiento hormonal con tamoxifeno por cinco años tiene creciente aceptación. El último de nuestra serie lleva 3 años de sobrevida recibiendo este tratamiento. Los inhibidores de la aromatasas tienen en el varón uso limitado <sup>(1,2,5,26)</sup>. La utilidad de la neoadyuvancia no está definida en el hombre <sup>(1,18)</sup>.

El pronóstico en relación a los estadios es similar a la enfermedad de la mujer pero el hombre es diagnosticado en estadios más avanzados, y sobre todo en edades más avanzadas, por lo tanto el pronóstico de la enfermedad es malo <sup>(24)</sup>. El seguimiento en nuestros casos fue irregular, el último de la serie tiene una sobrevida libre de enfermedad de 3 años.

## CONCLUSIONES

1. El cáncer de mama en el hombre es una entidad rara.
2. Ocurre en edades más avanzadas y generalmente es diagnosticado en estadios más avanzados que en la mujer.
3. La forma de presentación predominante es el tumor en región mamaria, con características clínicas que orientan el diagnóstico.
4. La punción con aguja fina resulta un método muy eficaz para el diagnóstico. La estadificación y el tratamiento se basan en los conocimientos que se tienen de la enfermedad en la mujer.
5. El estudio de los receptores hormonales, que en alto porcentaje están presentes en el hombre, brinda la posibilidad de realizar un tratamiento hormonal.
6. La adyuvancia con radioterapia y quimioterapia está generalmente indicada en el varón, pues casi siempre están presentes los factores que recomiendan su uso.
7. El cáncer de mama en el varón existe y ante la sospecha de su presencia o ante la presencia de factores de riesgo no debe dilatarse la realización de los métodos diagnósticos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Winchester D. J., Winchester D. P. Cáncer de mama en el varón. En Bland K., Copeland III. E. La mama. Ed. Med. Panamericana. 3ª edición. Tomo II. 2007. Cap. 75, p.1527-1537 Bs. As. Argentina.
2. Contractor K.B., Kaur K., Rodrigues G. et al. Male breast cancer: is the scenario changing. *World J Surg Oncol*. 2008; 6: 58-68.
3. John E., Hopper J., Beck J. The breast cancer family registry. *Breast Cancer Res*. 2004, 6 (4): 375-389.
4. Hirose Y., Sasa M., Bando Y., et al. Bilateral male breast cancer with male potential hypogonadism. *World J Surg Oncol*. 2007; 5: 60-66.
5. Niewoehner C., Schorer A. Gynecomastia and breast cancer in men. *BJM*. 2008. March 29; 336 (7676): 709-713.
6. Olsson H., Bladstrom A., Alm P. Male gynecomastia and risk for malignant tumors- a cohort study. *BMC Cancer*. 2002; 2: 26-32.

7. Perkins G., Middleton L. Breast cancer in men: Treatment is based on results extrapolated from trials for women with breast cancer. *BMJ*. 2003, 2; 327 (7409): 239-240.
8. Burgo A., Fadare O., Lininger R. et al. Invasive carcinomas of the male breast: a morphologic study of the distribution of histologic subtypes and metastatic patterns in 778 cases. *Virchows Arch*. 2006, 449 (5): 507-512.
9. Tada K., Morizono H., Lijima K., et al. Skin invasion and prognosis in node negative breast cancer: a retrospective study. *World Surg Oncol*. 2008, 6: 10-12.
10. Mocharnuk R. Male Breast Cancer: Insights into a rare disorder. 23<sup>rd</sup>. Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. Day I – December 6, 2000
11. Rosasco M., Centurión D., Carzoglio J. Cáncer de mama masculina en Uruguay, Comunicación de 16 casos y revisión de la literatura. *Rev. Esp. Patol*. 2004; 37 (3): 2453-61.
12. Giordano S.H., Cohen D.S., Buzdos A.V. Breast carcinoma in men: A population-based study. *Cancer*. 2004; 101: 51-7
13. Donegan W.L., Cancer of the male breast. En: Donegan WL, Spratt J., eds. *Cancer of the breast*. Philadelphia: WB Saunders Company, 4<sup>th</sup> ed., 1995: 765-77
14. Bernardello E., Bustos J. Enfermedades de las mamas. Programa de Actualización en Cirugía (PROACI) – Asociación Argentina de Cirugía. Segundo Ciclo. Módulo 1. Editorial Médica Panamericana. 1998. Pág. 103-38. Bs. As. Argentina
15. Sadler T. W. Langman: Embriología Médica con Orientación Clínica. 8<sup>o</sup> edición. Editorial Médica Panamericana. 2001. pag. 395-97. Bs. As. Argentina.
16. Geneser F. Histología. 3<sup>o</sup> edición. Editorial Médica Panamericana. 2000. Pág. 679-84. Bs. As. Argentina.
17. Rouvière H., Delmas A. Anatomía Humana. 9<sup>a</sup> edición. Tomo II. Masson, S.A. Barcelona, España.
18. Harris J., Morrow M., Norton L. Malignant tumors of the breast. Male breast cancer. En: DeVita V. (Jr), Hellman S., Rosenberg S. *Cancer principles & Practice of oncology*, 8<sup>th</sup> edition. Lippincott, 2008.
19. Swerdow A.J., Schoemaker M.J., Higgins C.D., et al. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: A cohort study. *J.Natl.Cancer.Inst*. 2005; 97(16): 1204-10.
20. Goss PE, Reid C., Pintilie M. et al. Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years (1955-1996). *Cancer*. 1999; 85: 629-39.
21. Goss PE, et al. Male breast carcinoma. *Cancer*. 1999; 85: 629.
22. Evans G.F.F., Anthony T., Appelbaum A.H., et al. The diagnostic accuracy of mammography in the evaluation of male breast disease. *Am.J. of Surg*. 2001; 181: 96-100.
23. Fleming RD et al (eds). *American Joint Committee on Cancer Staging manual*. 5<sup>th</sup> edition. JB Lippincott. 1997. Philadelphia.
24. Guinee VF et al. The prognosis of breast cancer in males. *Cancer*. 1993; 71: 154.
25. Port ER et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with male breast cancer. *Cancer*. 2001; 91: 319.
26. Ribeiro G.G., Swindell R., Harris M. et al. A review of the management of male breast carcinoma based on an analysis of 420 treated cases. *Breast*. 1996; 5: 141-6.

## Artículo Original

# Portación Nasal de *Staphylococcus aureus* en Personal Hospitalario en Unidades de Cuidados Intensivos Adultos

## Nasal behave of staphylococcus aureus in personal of the hospital in intensive cares adults units

**Dra. Katrin Dávalos, Jefe de Guardia<sup>1</sup>**

**Dr. Santiago Báez, Jefe de Guardia<sup>1</sup>**

**Dr. Hugo Bianco, Jefe de Servicio<sup>1</sup>**

**Dra. Belinda Figueredo, Jefe de Sala<sup>1</sup>**

**Dr. Carlos Ayala, Jefe de Sala<sup>1</sup>**

**Dra. Juana Ortellado, Microbióloga<sup>2</sup>**

**Dra. Marcela Laconich, Microbióloga<sup>2</sup>**

**Prof. Dr. José Plans, Jefe de Servicio<sup>2</sup>**

**Dr. Carlos Ortiz, Jefe de Servicio<sup>3</sup>**

**Dr. Julio Apodaca, Jefe de Servicio<sup>4</sup>**

**Dr. Oscar Paredes, Jefe de Servicio<sup>5</sup>**

1 Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos – Hospital de Clínicas. FCM, UNA.

2 Laboratorio Central – Hospital de Clínicas. FCM, UNA.

3 Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos – Instituto de Previsión Social

4 Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos – Hospital Nacional de Itauguá

5 Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos – Emergencias Médicas

## RESUMEN

**Objetivo:** determinar la frecuencia de portación nasal de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), su sensibilidad antimicrobiana y factores de riesgo de portación en personal de salud en Unidades de Cuidados Intensivos de adultos (UCIA)

**Diseño:** estudio prospectivo observacional de corte transversal, realizado en noviembre del año 2002. Población: médicos, licenciados en enfermería y asistentes de UCIA de 4 hospitales públicos (Hospital de Clínicas, Nacional de Itauguá, Instituto de Previsión Social, Emergencias Médicas). Variables: edad, sexo, función hospitalaria, internación y cirugía previas, uso previo de antibióticos y corticoides tópicos, portación nasal de *S. aureus* y sensibilidad antimicrobiana. Fueron realizados hisopados nasales para detectar portación de *S. aureus* en 142 personas. Los aislamientos confirmados como *S. aureus* fueron basados en las pruebas de catalasa, coagulasa y test de aglutinación. Los test de susceptibilidad fueron desarrollados por método de difusión en discos para metilicina (con discos para oxacilina de 1 ug), vancomicina en agar Mueller-Hinton. Los resultados fueron interpretados según normas de la Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

**Resultados:** Se incluyeron 142 individuos, la edad promedio fue  $32 \pm 6,3$  años, sexo femenino 78,2% y la distribución según función: 23,2% médicos, 57% licenciadas en enfermería, 19,7% asistentes; 8,5% tuvo alguna internación y 22,5% cirugía previa en el último año; utilizaron antibióticos sistémicos y corticoides tópicos en los últimos 6 meses 46,5 % y 11,3 % respectivamente. Presentaron cultivos positivos a *S. aureus* 60 personas que representa 42,3 % de portación nasal. La resistencia a la metilicina fue 33,3 % y ninguna a la vancomicina. Factor de riesgo para portación nasal un menor tiempo de trabajo en la terapia con RR: 2.76 (1.33 - 5.75) p 0.006 y para portación de metilino resistente los hospitales de Instituto de Previsión Social y Nacional de Itauguá RR 4.71 (1.4 - 15.8) p = 0.01.

**Conclusiones:** La portación nasal de *S. aureus* en personal de salud de las unidades de cuidados intensivos fue de 42,3 % con una resistencia a la metilicina de 33.3 % y ninguna a vancomicina. Factor de riesgo para portación nasal un menor tiempo de trabajo en UCIA y para metilino resistente los hospitales Nacional de Itauguá e Instituto de Previsión Social.

**PALABRAS CLAVES:** Portación nasal – *S. aureus* – Metilicina



## ABSTRACT

**Objectives:** A multicenter study was performed with the aim of determining the frequency of nasal carriers of *S. aureus*, antimicrobial susceptibility and risk factors of the carrying in Health staff of Intensive Care Units of Adults (UCIA).

**Design:** Prospective observational study of transverse cut, made in November of 2002 in Health staff of UCIA from four public Hospitals (Clinical Hospital, National Hospital, Social Preventive Institute and Medical Emergency Center). Variable: age, sex, hospitality labor, and admission, preview surgery, preview use of antibiotics and topics corticoids, nasal carrying of *S. aureus* and antimicrobial susceptibility. It was made nasal swabs to detect carriage of *S. aureus* in 142 individuals. The isolations were confirmed as *S. aureus* based on catalase, coagulase and agglutination test.

The susceptibility testing was performed by the Disk diffusion method for methicillin (with 1 µg oxacilin disc), vancomycin (VAN) in agar Mueller-Hinton. Results were interpreted with guidelines established through the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

**Results:** It was included 142 persons of the UCIA Health-staff. Average age:  $32 \pm 6.3$  years, feminine sex: 78.2% and the distribution by function were: 23.3% doctors, 57.0% nursing and 19.7% assistants. The risk factors of nasal carrying were internment and preview surgery in the last year, in 8.5% and 22.5% respectively; the utilization of systemic antibiotics 46.5% and topics corticoids 11.3%, both were in the last six months. They presented positive culture of *S. aureus* in 60 people that represent 42.3% of nasal carrying, methicillin-resistant *S. aureus* was 33.3% and non resistant to VAN was found. Risk factors for nasal carriers for people working less time in an UCIA was of OR 2.76 (1.33 – 35.75) p 0.006 and for *S. aureus* methicillin resistant (MRSA) nasal carriers working in Social Preventive Institute and National Hospital was of OR: 4.71 (1.4 – 15.8) p 0.01.

**Conclusions:** Nasal carriers of *S. aureus* health-staff of UCIA were 42.3%, 33.3% of the strains were methicillin-resistant *S. aureus*. The lesser spent of time working in an UCIA was a risk factor for *S. aureus* nasal carriers and for people working in Social Preventive Institute and National Hospital was for MRSA.

**KEY WORDS:** Nasal carriers- methicillin- *S. aureus*.

## INTRODUCCIÓN

La colonización de la mucosa nasal humana por el *Staphylococcus aureus* establece un estado de por-

tador, lo cual es importante como fuente de infección en ciertas circunstancias tales como la infección de herida operatoria de esternotomía posterior a cirugía cardíaca y neumonía en pacientes con traumatismo craneoencefálico severo<sup>(1, 2)</sup>.

Un 52 % de los adultos son portadores, siendo el reservorio más común el vestíbulo nasal anterior. Se mencionan algunas situaciones que facilitan considerablemente el estado de portador cutáneo y nasal del *S. aureus* como quemaduras, dermatitis atópicas, eczemas, psoriasis y úlceras de decúbito. Se sabe que el personal de salud tiene mayor prevalencia de colonización nasal y los enfermos sometidos a hemodiálisis crónica también tienen un índice de colonización mayor de lo esperado<sup>(3)</sup>.

La estadía de los pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) frecuentemente se ve complicada por la aparición de infecciones nosocomiales (IN), las cuales aumentan la morbimortalidad y los costos hospitalarios<sup>(4,5)</sup>. El *S. aureus* es reportado como uno de los microorganismos más frecuentemente aislado en las infecciones hospitalarias y en UCI, cuya frecuencia ha aumentado de modo considerable en los últimos años<sup>(4-8)</sup>.

En el año 1961 se detectaron los primeros casos de *Staphylococcus aureus* metilino resistente (SAMR) en muestras clínicas y a partir de entonces la frecuencia de éste como patógeno hospitalario ha ido creciendo en muchos países, desde menos del 1 % en países escandinavos hasta aproximadamente 80 % en Italia y Francia (9-11). En nuestro medio en un trabajo realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos (UCIA) del Hospital de Clínicas de 62 infecciones por *S. aureus*, un 67.9 % fueron metilino resistentes<sup>(12)</sup>.

La mortalidad de las infecciones nosocomiales en UCI es elevada y el *S. aureus* junto con otros gérmenes como el *Acinetobacter sp* y *Pseudomonas sp* son responsables de una mayor mortalidad<sup>(13-15)</sup>. Vincent JL. *et al*<sup>(16)</sup>. en el estudio EPIC encontraron una mortalidad más alta en infecciones por SAMR en comparación con los metilino sensibles (32 % vs. 25%). Bianco H. *et al*<sup>(17)</sup>. demostraron una mortalidad global en infecciones estafilocócicas nosocomiales en UCIA del 59.7% y atribuible a la estafilococcia del 32.2%.

En el manejo de las infecciones nosocomiales las medidas preventivas son de vital importancia, las estrategias dirigidas al control de las infecciones por el *S. aureus* se basan primeramente en la detección del microorganismo gracias a sistemas de vigilancia epidemiológica, de tal manera que una vez localizado el paciente infectado se lo aisle convenientemente, tratando además de erradicar los posibles reservorios<sup>(18-20)</sup>. La mupirocina aplicada localmente en las fosas

nasales ha demostrado ser eficaz en erradicación del reservorio y prevención de infecciones estafilocócicas, pero la aparición de cepas resistentes a la misma limitan su uso a situaciones particulares <sup>(21,22)</sup>.

En nuestro medio se han realizado trabajos sobre la portación nasal de *S. aureus* en la sala de hemodiálisis del Hospital de Clínicas, se encontró una portación de 57.1 % en los pacientes dializados y 41.7% en el personal médico; en la sala de neonatología del mismo hospital se halló un 32 % de portación nasal en el personal hospitalario (23,24). En nuestro país no existen trabajos previos en terapia intensiva de adultos sobre portación nasal de *S. aureus*, realizamos un trabajo prospectivo de corte transversal con el objetivo de determinar la frecuencia de portación nasal, factores de riesgo y la sensibilidad a los antibióticos, en una población constituida por personal médico, de enfermería y asistentes pertenecientes a cuatro servicios de terapia intensiva adultos de las ciudades de Asunción e Itauguá. La información obtenida de este trabajo nos permite determinar el grado de portación nasal del *S. aureus* en el personal asistencial de las unidades de cuidados intensivos de referencia en nuestro país y perfeccionar en caso de ser necesario los protocolos de vigilancia de transmisión de gérmenes, así como la implementación de medidas preventivas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio multicéntrico, observacional, de corte transversal; en las unidades de cuidados intensivos de adultos de los hospitales: Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas-Universidad Nacional de Asunción, Instituto de Previsión Social (Seguridad social-Asunción), Emergencias Médicas (Asunción) y el Nacional de Itauguá. Todas las unidades son polivalentes excepto la de Emergencias Médicas que admite traumatizados exclusivamente.

Fueron incluidos en el estudio: médicos, licenciados de enfermería y asistentes, que trabajaban ya sea en forma permanente o transitoria en dichos servicios durante el mes de noviembre del año 2002. La muestra fue seleccionada al azar, en un periodo de 48 horas, sobre el personal presente en los diversos turnos, hasta completar el tamaño de muestra requerido para el estudio. Fueron excluidas aquellas personas que no aceptaron participar del estudio.

Las variables analizadas fueron: portación nasal de *S. aureus*, sensibilidad a los antimicrobianos del *S. aureus*, edad, sexo, función hospitalaria de los trabajadores de la salud, uso previo de antibióticos y corticoides tópicos, internación y cirugía previas, hospital de origen, tiempo de trabajo y en cuantas UCI prestaba servicio.

### Definición de las variables

Portación nasal de *S. aureus*: positividad del cultivo de hisopado de fosas nasales para el *S. aureus* en una única muestra.

Sensibilidad a los antimicrobianos del *S. aureus*: fue evaluada para la oxacilina, vancomicina, ciprofloxacina, rifampicina, trimetoprim-sulfametoxazol y gentamicina.

Función hospitalaria: agrupados en tres categorías; médicos, enfermeras y asistentes. Los asistentes son las personas encargadas de limpieza y transporte de materiales.

Uso previo de antibióticos sistémicos y corticoides tópicos: definido como el uso de cualquiera de los mismos en los últimos 6 meses antes de la realización del estudio.

Internación y cirugía previas: realizadas hasta un año antes del estudio.

Tiempo de trabajo: evaluado en meses desde su incorporación al plantel de UCI hasta la fecha de realización del trabajo.

Cantidad de UCI donde presta servicio: en nuestro país es común que las profesionales de la salud presten servicio en varios hospitales.

### Instrumentos

Para la recolección de los datos se confeccionó un cuestionario precodificado que fue llenado con los datos obtenidos de los participantes del estudio y de los cultivos realizados.

Para realizar los cultivos se procedió al hisopado de ambas fosas nasales de los participantes. Los hisopos fueron colocados en medios de transporte de Stuart para su posterior siembra en agar sangre. Se incubaron las placas a 35-37° por 24 horas, se identificaron las colonias de los cocos gram positivos, catalasas positivas y se realizaron luego las pruebas de desoxirribonucleasa (DNAasa), aglutinación por látex y coagulasa para confirmación de *S. aureus*. Para determinar la susceptibilidad a los antimicrobianos se realizó el método de difusión de Kirby-Bauer y la lectura de los halos de inhibición se realizó según normas de la Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) <sup>(25)</sup>.

### Asuntos estadísticos

Para el cálculo de tamaño de muestra se utilizó la tabla 13E del libro de Hulley y Cumminngs <sup>(26)</sup>, basado en una proporción esperada del 30% de portación nasal de *S. aureus* entre personal hospitalario (P= 0.30) según trabajos previos <sup>(23)</sup>, para un nivel de confianza del 95 % y una amplitud del intervalo de confianza de 0.15 se necesitaron 142 personas.

Los datos obtenidos fueron introducidos en el programa informático Epi Info versión 6 y los resultados expresados en porcentajes y en promedio con desvíos estándares. Las variables continuas fueron

dicotomizadas utilizándose el test Chi cuadrado para la comparación de los grupos. Para determinación de los factores de riesgo se utilizó una Regresión Logística multinomial con Versión SPSS versión 2.0, determinando los Odd Ratios y sus IC del 95%. Fue considerada una  $p < 0.05$  como significativa.

## RESULTADOS

Hemos estudiado a 142 trabajadores de la salud. La edad promedio fue  $32 \pm 6.3$  años, fueron del sexo femenino 78.2 % y la distribución en cuanto a la función desempeñada fue la siguiente: 23.2% (n=33) médicos, 57% (n=81) licenciadas en enfermería, 19.7 % (n=28) asistentes. El tiempo promedio de trabajo de los mismos fue de  $60 \pm 56$  meses. Del total de profesionales estudiados, 89 (62.68%) de ellos trabajaban en un solo hospital (**tabla 1**) mientras que 53 (37.32%) trabajadores lo hacían en más de un hospital.

Se encontraron 60 individuos con cultivos de hisopado nasal positivos para *S. aureus* lo cual representa un 42.3 % del total. La media de edad entre los portadores nasales fue  $31.86 \pm 6.70$  años y la de los no portadores fue similar,  $32.30 \pm 6.16$  años ( $p = 0.68$ ). Hubo mayor porcentaje de portación entre los varones con un 51.6% en contraposición a un 39.6 % entre las mujeres [OR 1.62 (0.72 – 3.61)  $p = 0.32$ ]. El promedio de tiempo trabajado fue menor en los portadores,  $49.93 \pm 56.65$  meses; en cambio en los no portadores fue  $68.15 \pm 64.20$  meses ( $p = 0.08$ ).

De todos los *S. aureus* aislados se encontró una resistencia a la meticilina de 33.3%, que representa una portación nasal del 14 % de SAMR en la población estudiada. Ninguna resistencia a la vancomicina fue detectada. Las resistencias a la ciprofloxacina y gentamicina fueron 18.3% y 40% respectivamente, mientras que a la rifampicina y trimetoprim-sulfametoxazol la resistencia llega al 5%.

Al evaluar a grupos de trabajadores según hospitales, el menor porcentaje de portación nasal se observó en la unidad de cuidados intensivos de Emergencias Médicas con un 26.3% (n = 5) en contraste con las unidades de Clínicas, Nacional e IPS con un promedio de 45.71 % (n = 32) [OR: 0.42 (0.12 – 1.45),  $p = 0.2$ ]. En cuanto a la función de los trabajadores se observó una mayor portación nasal de los médicos y enfermeras comparadas con las asistentes, sin ser esta diferencia significativa [OR 2.10 (0.79 – 5.6)  $p = 0.10$ ]. Comparando la portación nasal de las licenciadas de enfermería de los diferentes centros se encontró mayor frecuencia en IPS siendo la misma no significativa [OR 2.75 (0.57 – 14.0)  $p = 0.15$ ].

Al hacer la misma comparación entre los médicos la frecuencia fue mayor en IPS y Hospital Nacional

pero no significativa [OR 7.0 (0.61 – 107.82)  $p = 0.15$ ] y entre las asistentes la frecuencia de portación fue mayor en el Hospital de Clínicas e Instituto de Previsión Social, tampoco significativa [OR 8.57 (0.69 – 236.54)  $p = 0.12$ ].

Entre las personas portadoras de *S. aureus* un 10% (n = 6) tuvo internación previa en el último año en contraste con 7.3 % (n = 6) entre los no portadores [OR 1.40 (0.43 – 4.59)  $p = 0.79$ ]. La frecuencia de cirugía previa en el último año fue 20 % (n = 12) entre los portadores y 24.4 % (n = 20) entre los no portadores [OR 0.77 (0.34 – 1.74)  $p = 0.67$ ]. En cuanto a la utilización previa de antibióticos en los últimos 6 meses fue 46.7 % (n = 28) en portadores versus 46.3 % (n = 38) en no portadores [OR 1.01 (0.51 – 1.97)  $p = 0.89$ ]. y con relación al uso de corticoides el porcentaje fue ligeramente mayor en portadores 13.3 % (n = 8) en oposición a 9.8 % (n = 8) [OR 1.42 (0.50 – 4.03)  $p = 0.69$ ].

Para factores de riesgo de portación nasal de *S. aureus* meticilino resistente, las personas con internación previa en el último año presentaron menor porcentaje de SAMR pero no significativa, en tanto no había diferencia con respecto a la resistencia a meticilina según intervención quirúrgica en el tiempo citado ni tampoco con la utilización de antibióticos y corticoides en los 6 meses previos. La edad promedio y el sexo fue similar en ambos grupos, meticilino resistente y sensible. Según la función desempeñada, el SAMR fue mayor entre las licenciadas de enfermería pero no significativa (**Tabla 2**). El tiempo de trabajo fue predictor de portación de SAMR con un promedio de  $72.15 \pm 75.25$  versus  $38.82 \pm 41.44$  meses en la población meticilino sensibles ( $p = 0.03$ ). Según los diferentes hospitales se encontró menor porcentaje de resistencia a la meticilina en los hospitales de Emergencias Médicas y Clínicas, siendo esta diferencia significativa [OR: 0.09 (0.01 – 0.62)  $p < 0.008$ ] (**Tabla 3**). Los trabajadores que se desempeñaban en más de dos hospitales presentaron un 50

**Tabla 1.** Distribución de profesionales de la salud que trabajan exclusivamente en un solo hospital

Hospitales	n	%
Clínicas	33	37.07
Emergencias Médicas	19	21.34
Nacional	20	22.47
IPS	17	19.10
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>100.00</b>

n: numero de profesionales

%; porcentaje de profesionales

IPS: Instituto de Previsión Social

% de SAMR a diferencia de un 32.14 % del grupo que trabaja hasta en dos hospitales, la cual no fue significativa (p 0.85).

El perfil de resistencia a otros antibióticos de los SAMR frente a SAMS, reveló que los meticilino sensibles fueron 100% sensibles a ciprofloxacina, trimetoprima-sulfametoxazol y rifampicina, mientras que también un alto porcentaje de los meticilino re-

sistentes presentaron la misma sensibilidad a dichos antibióticos (*tabla 4*).

En el análisis multivariado, se encontró como factor de riesgo para portación nasal un menor tiempo de trabajo en la terapia con RR: 2.76 (1.33 - 5.75) p 0.006 y para portación de meticilino resistente fue el lugar de trabajo en los hospitales de Instituto de Previsión Social y Nacional RR 4.71 (1.4 - 15.8) p = 0.01.

**Tabla 2.** Factores de riesgo para portación nasal de SAMR

Factor de riesgo	SAMR n = 20		SAMS n = 40		OR	IC	p
	n	%	n	%			
Internación previa	0	0	6	15	-----	-----	0.16
Cirugía previa	3	15	9	22.5	0.61	0.14 - 2.91	0.73
Antibiótico previo	11	55	17	42.5	1.65	0.49 - 5.61	0.52
Corticoides previo	2	10	6	15	0.63	0.08 - 4.05	0.70
Edad $\geq$ 38 años	4	20	8	20	1.00	0.21 - 4.50	1.00
Sexo masculino	4	20	12	30	0.58	0.13 - 2.44	0.60
Enfermera	15	75	22	55	2.45	0.66 - 9.60	0.22

SAMR: *S. aureus* meticilino resistente

SAMS: *S. aureus* meticilino sensible

**Tabla 3.** Sensibilidad a la meticilina de *S. aureus* aislado en los portadores nasales según hospitales

Hospital	n	Sensible ( n <sub>1</sub> / %)	Resistente ( n <sub>2</sub> / %)
IPS	10	4 / 40.0	6 / 60.0
Nacional	9	4 / 44.4	5 / 55.6
Clínicas	13	11 / 84.6	2 / 15.4
EM	5	5 / 100.0	0 / 0.0

n: número de cepas de *S. aureus* testadas

n<sub>1</sub> / % = número / porcentaje de cepas de *S. aureus* sensibles a meticilina

n<sub>2</sub> / % = número / porcentaje de cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina

IPS = Instituto de Previsión Social

EM = Emergencias Médicas

**Tabla 4.** Resistencia a los antibióticos del SAMR vs SAMS aislados en los portadores nasales

Antibiótico	SAMR (n =20)	SAMS (n = 40)
	Resistencia ( n / % )	
Vancomicina	0 / 0	0 / 0
Ciprofloxacina	11 / 55	0 / 0
TMP / STX	3 / 15	0 / 0
Rifampicina	3 / 15	0 / 0
Gentamicina	19 / 95	5 / 12.5

SAMR: *S. aureus* meticilino resistente

SAMS: *S. aureus* meticilino sensible

n / %: número / porcentaje de cepas de *S. aureus* resistentes

TMP / STX: trimetoprim / sulfametoxazol

## DISCUSIÓN

Encontramos un 42.3% de portación nasal de *S. aureus*, dicha cifra es mas elevada de la encontrada en la literatura, en la cual se menciona una portación en el personal hospitalario dentro de un rango que va del 17.7 al 35%. Un hospital escuela de Turquía evaluó a 327 personas del staff hospitalario de las cuales 58 (17.7%) tuvieron portación nasal para *S. aureus* <sup>(27)</sup>. Gaspar MC. *et al* <sup>(28)</sup> estudiaron a 1655 trabajadores de la salud en el Hospital Universitario San Carlos de Madrid coincidiendo con un brote de infección nosocomial a SAMR en dicho hospital y encontraron un 22.2% de portación nasal de *S. aureus*. En personal de terapia intensiva Dimitrieva NV. *et al* <sup>(29)</sup> hallaron una portación nasal de 26%. Tejero A. *et al* <sup>(30)</sup> identificaron en trabajadores de un hospital escuela una portación nasal de 34.9%, siendo la sala de pediatría y cocina central las más afectadas. Un trabajo sudafricano demostró una portación nasal de 41% en trabajadores de la salud <sup>(31)</sup>. En nuestro medio en la Sala de Neonatología del Hospital de Clínicas, un 32% del personal de salud era portadora nasal de *S. aureus* y otro trabajo en la Sala de Hemodiálisis de la Primera Cátedra de Clínica Médica del mismo hospital reveló una portación nasal de 57.1% en los pacientes y 41.7% en el personal médico <sup>(23,24)</sup>. Nuestros resultados revelan que la portación nasal de *S. aureus* en el personal de salud de terapia intensiva de las unidades estudiadas es alta y constituye un reservorio para eventuales infecciones nosocomiales en los pacientes internados. Esta alta prevalencia probablemente se deba a múltiples factores entre ellos el hacinamiento, que facilita la diseminación de los gérmenes, la escasez de recursos que impide contar con los materiales adecuados para asepsia e higiene, falta de medidas de prevención y programas de control sanitario asociadas a la poca concientización del personal de salud sobre la importancia de estas medidas preventivas. Conociendo que existen portadores intermitentes, lo cual no hemos podido evaluar en su totalidad en nuestro estudio debido a que tomamos una sola muestra, nuestra cifra de prevalencia podría cambiar. Otro motivo por el cual nuestras cifras podrían ser modificadas se debería a la inclusión de proporción desigual de personales incluidos en los diferentes hospitales.

Existe una amplia variación según los diferentes autores en cuanto al porcentaje de resistencia a la meticilina de los *S. aureus* aislados de los portadores nasales en trabajadores de la salud. Na'was T. *et al* <sup>(32)</sup> encontraron un 5.8 % de SAMR en el staff hospitalario de 4 hospitales universitarios al norte de Jordania. En el trabajo del Hospital San Carlos de Madrid se halló un 15.3% de SAMR <sup>(28)</sup>. La cifra

encontrada (14 %) en nuestra serie es una de las más altas, la cual podría explicarse por la elevada tasa de infecciones por SAMR en nuestro servicio <sup>(17)</sup> y la conocida probabilidad de transmisión de microorganismos de paciente al personal <sup>(33)</sup>.

En análisis multivariado para factor de riesgo de portación nasal de *S. aureus* constatamos que la antigüedad menor en las funciones del personal fue un factor significativo. Una posible explicación podría ser la menor formación y experiencia de dicho grupo de profesionales, lo cual favorecería el incumplimiento de normas de prevención para transmisión de microorganismos. Al comparar las diferentes unidades de cuidados intensivos que participaron del estudio hemos encontrado una menor frecuencia de portación nasal de *S. aureus* en el Hospital de Emergencias Médicas, esta diferencia podría ser explicada debido a que dicho hospital es el único de trauma entre todos los hospitales estudiados y muchos de sus pacientes son previamente sanos, no colonizados; dato que no fue confirmado en el análisis multivariado debido probablemente a la insuficiencia del tamaño de muestra. También evaluamos la resistencia a la meticilina según el hospital y la misma fue menor en forma significativa en Emergencias Médicas y Clínicas, quizás debida a diferentes grados de cumplimiento de programas de prevención en los diferentes servicios.

Según la función desempeñada, los médicos y las licenciadas en enfermería presentaron mayor portación nasal en comparación con las asistentes, lo cual puede atribuirse al menor contacto de estas últimas con los pacientes; pensamos que esta tendencia puede confirmarse con un mayor tamaño de muestra.

Factores de riesgo para portación nasal mencionados en la literatura como la internación y cirugía previa en el último año, utilización de antibióticos sistémicos y corticoides tópicos en los últimos 6 meses; no fueron confirmados en nuestro estudio debido también a que en nuestro estudio el tamaño de muestra pudo haber sido insuficiente para dichas variables.

En resumen, nuestro trabajo ha demostrado que la portación nasal de *S. aureus* en las UCIA estudiadas es elevada, con un alto porcentaje de SAMR, variando la frecuencia según las instituciones. Otros estudios podrían ayudar a determinar la relación existente entre la portación nasal del *S. aureus* en el personal hospitalario con las infecciones nosocomiales a dicho germen, lo cual permitiría la aplicación de medidas preventivas eficaces, entre ellas la descontaminación de portadores nasales con mupirocina. y reforzar las políticas de prevención de infecciones intrahospitalarias.



## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Kluytmans JA, Mouton JW, Ijzerman EPF, Vanderbroucke-Grauls CMJE, Maat AWP, Wagenvoort JHT, et al. Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus* as a Major Risk Factor for Wound Infections after cardiac Surgery. *The Journal of Infectious Diseases* 1995;171:216-19.
- 2- Campbell W, Hendrix E, Schwalbe R, Fattom A, Edelman R. Head-injured patients who are nasal carriers of *Staphylococcus aureus* are at high risk for *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Crit Care Med* 1999; 27(4): 798-802.
- 3- Archer GL. Infecciones Estafilococcicas. En: Bennett JC, Plum F, editores. *Cecil Tratado de Medicina Interna*. 20<sup>a</sup> ed. Editorial McGraw-Hill Interamericana; 1997. p.1854-55.
- 4- Halley RW, Culver DH, While JW, Morgan WM, Emori TG. The nation wide nosocomial infection rate a new need for vital statics. *Am J Epidemiol*.1985;121:159-167.
- 5- Scott G. Prevention and control of Infections in Intensive Care. *Intensive Care Med* 2000; 26:22-25.
- 6- Groot AJ, Geubbels EL, Beaumont MT, Wille JC, de Boer AS. Hospital Infections and risk factors en the intensive care units of 16 Dutch hospitals, results of surveillance of quality assurance indicators. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145(26):1249-54.
- 7- Richard MJ, Edwards JR, Culver DH, et al. National Nosocomial Infections in medical Intensive Care Unit in the United States. *Crit Care Med*.1999;27(5):887-892.
- 8- Rubin RJ, Harrington CA, Poon A, Dietrich K, Greene JA, Moiduddin A. The Economic Impact of *Staphylococcus aureus* Infection in New York City Hospitals. *Emerg Infect Dis* 1999;5: 9-17.
- 9- Brun-Buisson C. Infecciones nosocomiales à staphylocoque doré résistant à la métiline (SARM): épidémiologie et prévention. *Reanin Urgence* 2000;9 Suppl.1: 13-16s.
- 10- Mainardi JL, Shlaes DM, Goering RV, Shlaes JH, Acar JF, Goldstein FW. Decreased Ticoplanin Susceptibility of Methicillin-Resistant Strains of *Staphylococcus aureus*. *The Journal of Infectious Diseases* 1995;171:1646-50.
- 11- Soriano A, Martínez A, Mensa J, Marco F, Almela M, Moreno-Martínez A, et al. Pathogenic Significance of Methicillin Resistance for Patients with *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Infect Dis* 2000;30:368-73.
- 12- Bianco H, Arnella H, Villafañe M, Figueredo B, Ayala C. Estafilococcias en unidad de terapia intensiva: Características diferenciales según las especies y resistencia antimicrobiana. *Revista Paraguaya Infectología* 2005;5(1):17-25.
- 13- Pittet D, Thiévent B, Wenzel RP, Li N, Auckenthaler R, Suter PM. Bedside Prediction of Mortality from Bacteremic Sepsis. A dynamic analysis of ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:684-93.
- 14- Koleff MH, Silver P, Murphy DM, Trovillion E. The Effect of Late-Onset Ventilator-Associated Pneumonia in Determining Patient Mortality. *Chest* 1995;108(6):1655-62.
- 15- Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial Pneumonia in Ventilated Patients: A Cohort Study Evaluating Attributable Mortality and Hospital Stay. *Am J Med* 1993;94(3):281-8.
- 16- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White JN, Chanoín MH, et al. The Prevalence of Nosocomial Infection in Intensive Care Unit in Europe: Result of the European Prevalence of Infection In Intensive Care (EPIC) Study. *JAMA* 1995; 274(8): 639-44.
- 17- Bianco H, Arnella H, Villafañe M, Ortiz I, Figueredo B, Ayala C, et al. Riesgo de Mortalidad por Infecciones a *Staphylococcus* en Unidad de Terapia Intensiva de Adultos. *Revista Chilena de Medicina Intensiva* 2002;17:72.
- 18- Hygiène des mains en réanimation. In: Réanis, eds. *Guide pour la Prévention des Infections Nosocomiales en Réanimation*. EDK Paris 1999: 162-7.
- 19- Farras F, Palomar M, Alvarez F, León C, Prieto J. Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistentes a la metilina en el paciente crítico: perspectivas actuales. *Med Intensiva* 1993;17:572-81.
- 20- Brun-Buisson C. La Prévention des Infections a *S. aureus* en Réanimation. In: SRLF, eds. *Actualités en Réanimation et Urgences*. Arnette Paris 1992:213-25.
- 21- Doebbeling BN, Breneman DL, Neu HC, Aly R, Yango BG, Holley HP, et al. and the Mupirocin Collaborative Study Group. Elimination of *Staphylococcus aureus* Nasal Carriage in Health Care Workers: Analysis of Six Clinical Trials with Calcium Mupirocin Ointment. *Clin Infect Dis* 1993;17:466-74.
- 22- Rahman M, Noble WC, Cookson B. Mupirocin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1987;2:387.
- 23- Arnella H, Barreto S, Gómez C, Ortellado J, Lacionich M, Santacruz F. Portación nasal de *S. aureus* en pacientes hemodializados y personal médico. *Anales de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna* 2001;5:43-48.
- 24- Avalos P, Aguayo I, Almiron M, Canese J, Rivas M. Portación nasal de *Staphylococcus aureus* por personal hospitalario de la sala de neonatología del Hospital de Clínicas. *Rev Parag Microbiol* 2001;21:70-73.
- 25- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for antimicrobial Disk susceptibility test – Fifth Edition; Approved Standard. NCCLS document M2 A5. NCCLS, 771 East Lancaster Avenue, Villanova, Pensilvania 19085,1995.
- 26- Hulley SB, Cummings SR. Editores. Apendice 13. Diseño de la investigación clínica 1<sup>a</sup> ed. Barcelona: Doyma; 1993.p. 236.
- 27- Guducuoglu H, Ayan M, Durmaz R, Berktaş M, Bozkurt H, Bayram Y. Epidemiological analysis of *Staphylococcus aureus* strains from nasal carriers in a teaching hospital. *New Microbiol* 2002;25(4):421-6.
- 28- Gaspar MC, Uribe P, Sánchez P, Coello R, Cruzet F. Hospital personnel who are nasal carriers of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Usefulness of

- treatment with mupirocin. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1992;10(2):107-10.
- 29- Dmitrieva NV, Solodovni FI, Petukhova IN. A trial of the use of mupirocin in the nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in medical personnel. *Antibiot Khimioter* 2000;45(3):35-8.
  - 30- Tejero A, Gutierrez MA, Aiquel MJ, Brandago M, González C, Brouss MT. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* among personnel working in a teaching hospital. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1991;9(6):351-3.
  - 31- Aires de Souza M, Santos Sánchez I, Ferro ML, De Lencastre H. Epidemiological study of staphylococcal colonization and cross-infection in two West African Hospitals. *Microb Drug Resist* 2000;6(2):133-41.
  - 32- Na'was T, Fakhoury J. Nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by hospital staff in north Jordan. *J Hosp Infect* 1991;17(3):223-9.
  - 33- Eveillard M, Martin Y, Hidri N, Boussougant Y, Joly-Guilou ML. Carriage of Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* among Hospital Employees: Prevalence, Duration, and Transmission To Households. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25(2):114-20.



**Artículo de Revisión**

# *Feocromocitoma. Manejo Anestésico Transoperatorio. Apropósito de un caso y revisión de la literatura*

## *Feocromocitoma. Anesthetic transopera- tory managed. Report of a case.*

**Ortellado Nelson<sup>1</sup>, Carísimo  
María Irene<sup>2</sup>, Huber Gustavo<sup>3</sup>**

- 1) Médico Anestesiólogo del Departamento Central de Anestesiología, Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción. Médico Anestesiólogo del Hospital Nacional de Itauguá.<sup>2</sup>
- 2) Médica Anestesióloga del Departamento Central de Anestesiología, Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción.
- 3) Médico Residente de primer año de Anestesiología del Hospital Nacional de Itauguá.

### **RESUMEN**

Se presenta en éste reporte el caso de una paciente de sexo femenino, de 11 años de edad, portadora de un feocromocitoma sintomático, sometida a extirpación quirúrgica del mismo por vía videolaparoscópica, y se describe el manejo farmacológico pre e intraoperatorio con bloqueantes adrenérgicos de esta poco usual, pero potencialmente letal patología en la población pediátrica.

**Palabras clave:** Feocromocitoma, células cromafines, bloqueo alfa adrenérgico, bloqueo beta adrenérgico.

### **SUMMARY**

It is presented in this report the case of an 11 years old, female patient, with a symptomatic pheochromocytoma, that has been surgical removed by videolaparoscopic technique, and it is described the pre and intraoperative pharmacological management with adrenergic blockers of this unusual, but potentially lifethreatening condition in the pediatric population.

**Key words:** Pheochromocytoma, chromaffin cells, alpha adrenergic blockade, beta adrenergic blockade.

### **INTRODUCCIÓN**

El término “feocromocitoma” derivado del griego (*Phaio* oscuro, *khromo* color, *kyto* célula y *oma* tumor), se refiere al color que adquieren las células tumorales al ser teñidas con sales de cromo. En 1886, Fränkel realizó la primera descripción de un paciente con feocromocitoma, sin embargo, el término fue acuñado por Ludwig Pick, un patólogo en 1912. En 1926, Roux practicó la primera resección quirúrgica de un feocromocitoma en Lausanne, Suiza, y más tarde ese mismo año, Charles Mayo lo hizo en los Estados Unidos<sup>(2)</sup>.

Se trata de un tumor neuroendócrino originado en las células cromafines de la médula de las glándulas suprarrenales o de tejidos cromafines extra adrenales que fallaron en involucionar luego del nacimiento<sup>(1)</sup>, caracterizado por una excesiva secreción de catecolaminas que puede llegar a precipitar crisis hipertensivas y arritmias cardíacas potencialmente letales<sup>(2)</sup>.

Las células cromafines son células neuroendócrinas halladas en la médula de las glándulas supra-

renales, y en otros ganglios del sistema nervioso simpático. Derivan de la cresta neural embrionaria. A la quinta semana del desarrollo fetal, las células neuroblásticas migran de la cresta neural para formar la cadena simpática y los ganglios preaórticos, y en un segundo tiempo, migran también a la médula adrenal.<sup>(1)</sup>

Los productos secretores predominantes del feocromocitoma son catecolaminas: noradrenalina y adrenalina, y en menor cuantía, dopamina. Además de las catecolaminas, las células del feocromocitoma pueden elaborar y liberar diversos neuropéptidos y citoquinas inflamatorias capaces de ejercer efectos sistémicos intra y extra adrenales y causar síndromes clínicos característicos<sup>(3)</sup>.

Tradicionalmente, es conocido como el "Tumor 10%", ya que, en un 10% de los casos, la enfermedad presenta las siguientes características: es bilateral, maligna, de origen extraadrenal, ocurre en la infancia, es de carácter familiar, recurre luego de haber sido resecado y se asocia a neoplasia endócrina múltiple (NEM), ya sea NEM-2A (carcinoma medular de tiroides, adenoma paratiroideo) o NEM-2B (carcinoma medular de tiroides o síndromes marfanoides).

Es así que han sido identificadas mutaciones en cinco genes responsables de feocromocitomas familiares: el gen de von Hippel - Lindau, causante del síndrome del mismo nombre, el gen RET, causante de la NEM tipo 2, el gen de la neurofibromatosis tipo 1, que está asociado con la enfermedad de von Recklinghausen, y los genes que codifican las subunidades B y D de la succinato deshidrogenasa mitocondrial (SDHB y SDHD), que están asociados con los paragangliomas familiares y feocromocitomas<sup>(4)</sup>.

Es debido a estas mutaciones que también pueden hallarse feocromocitomas en pacientes con acromegalia, dermatomiositis, neurofibromatosis (enfermedad de von Recklinghausen) o enfermedad de von Hippel - Lindau. (angioma de 1 retina, hemangioblastoma del sistema nervioso central, carcinoma de células renales, quistes pancreáticos y cistoadenoma epididimario).<sup>(1,5-11)</sup>

La frecuencia de éstos síndromes en pacientes con feocromocitoma es desconocida, por lo tanto, todos los pacientes con feocromocitoma deberían ser sometidos a un *screening* para NEM-2 y enfermedad de von Hippel - Lindau, y así también, todos los pacientes de familias con NEM-2, enfermedad de von Hippel - Lindau, neurofibromatosis tipo 1 y mutaciones del gen de la succinato deshidrogenasa, deben ser sometidos a un *screening* para feocromocitoma, incluso si son asintomáticos<sup>(6-12)</sup>.

El feocromocitoma tiene una gran variabilidad de presentación clínica, pero la más común incluye episodios de cefalea, sudoración, palpitaciones,

taquicardia e hipertensión arterial. Las serias y potencialmente letales complicaciones de éste tumor son secundarias a los potentes efectos de las catecolaminas por él secretadas<sup>(12)</sup>. Así, los pacientes con tumores predominantemente secretantes de noradrenalina presentan hipertensión a menudo severa y refractaria a la terapia convencional, y los pacientes con tumores predominantemente secretores de adrenalina o dopamina exhiben una gran variedad de síntomas, usualmente episódicos, como taquicardia con palpitaciones, ataques de pánico y sentimientos de angustia<sup>(13,14,15)</sup>. Otros síntomas menos específicos y que pueden mimetizar otras patologías incluyen temblor de manos, nerviosismo, irritabilidad, insomnio, debilidad, dolor torácico, dolor abdominal, constipación, incremento del apetito y pérdida de peso<sup>(16)</sup>. Algunos pacientes presentan niveles sanguíneos elevados de glucosa como resultado de la glucogenólisis y la liberación alterada de insulina por los islotes pancreáticos<sup>(13,14,15)</sup>.

Es esencial que, una vez hecho el diagnóstico, se inicie el tratamiento médico para inhibir los efectos deletéreos de las catecolaminas sobre los órganos diana<sup>(13,14,15)</sup>.

Existen factores externos que pueden precipitar crisis hipertensivas, como la inducción anestésica, los fármacos opiáceos, antagonistas dopaminérgicos, descongestivos como la pseudoefedrina, drogas inhibitorias de la recaptación de catecolaminas, incluyendo antidepresivos tricíclicos y cocaína. Además los medios de contraste radiológicos y el parto<sup>(16)</sup>.

El feocromocitoma puede presentarse durante el embarazo y mimetizar los síntomas usuales de la toxemia, ya sea como una simple hipertensión o como una fulminante eclampsia, y los delineamientos para el manejo anestésico son los mismos<sup>(17-20)</sup>. El diagnóstico definitivo del feocromocitoma se establece demostrando una sobreproducción de catecolaminas y es confirmado por el hallazgo de niveles elevados de catecolaminas en plasma o excreción aumentada de metabolitos de las catecolaminas (metanefrinas, ácido vanilmandélico) en la orina de 24 horas<sup>(21)</sup>.

La detección electromecánica con líquido de cromatografía de alta performance permite una medición adecuada de adrenalina, noradrenalina y dopamina libres en fluidos corporales como orina o sangre, y ésta técnica está reemplazando a las antiguas técnicas de medir metabolitos urinarios de catecolaminas<sup>(22)</sup>. Una vez establecido el diagnóstico, estudios imagenológicos como el scan tomográfico computarizado, resonancia magnética, scintigrafía de I131metaiodobencilguanidina (MIBG) y tomografía con emisión de 18 F - dihidroxifenilalanina positrones son utilizados para localizar el tumor<sup>(21,23,24)</sup>. La MIBG ha sido muy efectiva en identificar sitios poco comu-

nes de localización tumoral como vejiga urinaria y pericardio<sup>(80)</sup>. Debido a que aproximadamente uno de cada cuatro feocromocitomas son entidades hereditarias, el screening de alteraciones genéticas es importante. La cirugía adrenal laparoscópica, precedida de bloqueo alfa adrenérgico preoperatorio, constituye el tratamiento de elección y usualmente es curativo. En feocromocitomas malignos, la radio y quimioterapia son opciones terapéuticas paliativas<sup>(21,23,24)</sup>.

La morbimortalidad cardiovascular del feocromocitoma no tratado es alta, y la resección quirúrgica es la única terapia curativa. Durante la cirugía, existe un riesgo elevado de liberación masiva de catecolaminas, que puede resultar en crisis hipertensivas y arritmias cardíacas fatales. La administración pre y transoperatoria de drogas vasoactivas como alfa y beta antagonistas y bloqueantes de los canales de calcio ha reducido los riesgos operatorios<sup>(25)</sup>.

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de sexo femenino, de 11 años de edad, de 29.3 kg de peso, programada para suprarrenalectomía videolaparoscópica izquierda por feocromocitoma. Valoración del estado físico preoperatorio ASA 3. Presenta historia de un año de evolución de cefalea e hipertensión arterial, acompañadas de pérdida de 5 kg de peso desde el inicio del cuadro. Tratada con enalapril 20 mg/día, carvedilol 12.5 mg/día y nifedipina sublingual según necesidad. Sin otros datos positivos de valor a la anamnesis ni al examen físico. Estudios preoperatorios a continuación:

*Exámenes laboratoriales:* Hb 12.8 g/dL, Hto 38.4%, GB 6800/mm<sup>3</sup>, plaquetas 288000/mm<sup>3</sup>, urea 23.5 mg/dL, creatinina 0.7 mg/dL, Na 137 mEq/L, K 4.1 mEq/L, Ca iónico 10.2 mg/dL, TP 13 segundos (81%), TTPA 33 segundos, ácido vanilmandélico en orina 3.7 mg/24 horas, tipificación sanguínea O Rh (+).

*Electrocardiograma y radiografía de tórax:* normales.

*Ecocardiograma:* normal, con fracción de eyección de 80 %.

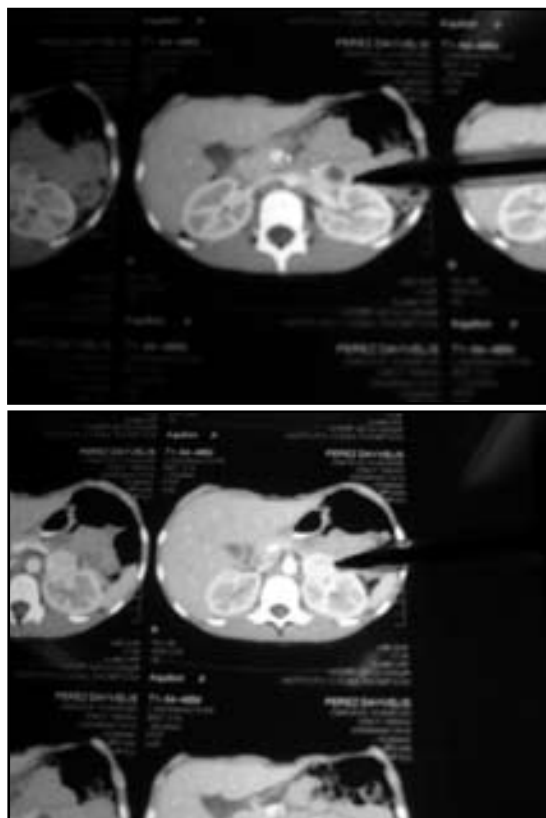
*Ecografía:* A la izquierda, por detrás de la cola del páncreas, delante del riñón adyacente al borde izquierdo de la aorta se observa formación de aspecto nodular bilobulada, con diámetro mayor longitudinal, siguiendo el componente superior sólido, relativamente homogéneo y el inferior sólido, con área liponecótica central (necrosis), midiendo de longitud 47 mm y de ancho 23 mm.

Dicha formación es compatible con proceso 2 expansivo a nivel de la glándula suprarrenal.

*Tomografía axial computarizada de abdomen:* En proyección de la glándula suprarrenal izquierda se observa imagen de masa redondeada, bien delimi-

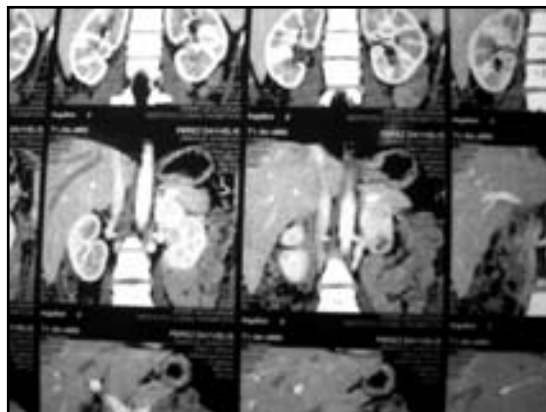
tada, que mide 3 cm de diámetro y presenta un área hipodensa central redonda, que mide cerca de 1 cm de diámetro (necrosis ?). Ambos riñones estructuralmente conservados, sin dilatación de sistemas pielocaliciales. No se observan adenopatías retroperitoneales ni lumboaórticas. Ausencia de líquido libre en cavidad abdominal. (*Imagen 1*)

**Imagen 1**



*Tomografía computarizada multislice de abdomen superior:* Los hallazgos exhiben proceso expansivo en contacto con el polo inferior de la glándula suprarrenal izquierda y el hilio renal homolateral. No se puede determinar con certeza el origen de la tumoración por su contacto suprarrenal y renal. (*Imagen 2*)

**Imagen 2**



**Relato Intraoperatorio:** Ingreso de la paciente a quirófano, portando la misma una vía venosa periférica número 20 instalada en miembro superior izquierdo, por la cual se administra la premedicación anestésica consistente en 1.5 mg de midazolam, obteniéndose una sedación grado 3 de Ramsay. Posteriormente se canaliza otra vena periférica en miembro superior derecho, con catéter de teflón, calibre 18, y se procede a la monitorización no invasiva: presión arterial no invasiva con manguito insuflable en miembro superior izquierdo, trazado electrocardiográfico continuo de la derivación DII, saturación periférica de oxígeno con oximetría de pulso y medición de CO<sub>2</sub> espiratorio, con monitor multiparamétrico Datascope Passport Model EL.

**Signos vitales preoperatorios:** PA 130/80 mm Hg, FC 64 por minuto, Temperatura axilar 36.6 C.

**Técnica anestésica:** Desnitrogenación con oxígeno a 100 % a 100 mL/kp durante 2 minutos con escape total en la válvula pop off del circuito ventilatorio. Inducción de la anestesia general endovenosa con midazolam 3.5 mg, atracurio 20 mg, fentanyl 1000 ucg. Ventilación a presión positiva con máscara facial con agente anestésico inhalatorio isoflurano 3% en 1 litro de oxígeno administrado a través de vaporizador calibrado, hasta plano anestésico adecuado. Fentolamina 1 mg EV, luego de 2 minutos intubación orotraqueal con tubo número 6,5 con cuff con fijación del mismo en 13 cm a nivel de la comisura labial, verificación de presencia de murmullos vesiculares en ambos campos pulmonares y capnografía (+) e inicio de ventilación mecánica en sistema circular con absorbedor de CO<sub>2</sub> con máquina de anestesia Datex Ohmeda 7900, con los siguientes parámetros: frecuencia respiratoria 10 por minuto, presión inspiratoria 16 cm H<sub>2</sub>O, relación I:E 1:2, FiO<sub>2</sub> 1.0. Mantenimiento de la anestesia general con isoflurano, variando la concentración entre 1 y 2.5% en 1 litro de oxígeno durante todo el acto operatorio. Tras la anestesia e intubación orotraqueal, mínima alteración hemodinámica, con PA de 81/53 mm Hg y FC de 82 por minuto.

Una vez bajo anestesia general, colocación de la paciente en la posición quirúrgica, decúbito lateral derecho, asepsia del área quirúrgica e introducción de 4 trócares en cavidad abdominal, dos de 5 y dos de 10 mm de diámetro. Insuflación de cavidad abdominal con CO<sub>2</sub>, con presión de 12.5 mm Hg y cámara de 30 grados. Luego de la insuflación, PA de 103/57 mm Hg y FC de 68 por minuto.

La capnografía se mantuvo entre 24 y 36 mm Hg durante toda la cirugía.

Durante el clampado de vasos suprarrenales se registran cifras tensionales de 159/94 y FC de 86 por minuto, y previamente al mismo se administran 2

bolos de fentolamina de 1 mg cada uno, con lo cual la PA desciende a 59/31 y FC de 101 por minuto durante la extirpación del tumor. También se realizaron 3 dosis de esmolol, de 2, 3 y 2 mg respectivamente durante la manipulación quirúrgica del tumor. Una vez extirpado el tumor, se administran 2 bolos de adrenalina de 0.05 mg cada uno, aumentando la PA a 134/82 y permaneciendo la FC en 88 por minuto. Posteriormente, durante el resto de la cirugía, el control hemodinámico fue solo con agente anestésico inhalatorio.

El aporte de líquidos durante la cirugía consistió en 1400 mL de soluciones cristaloides, 1200 mL de suero fisiológico al 0,9 % y 200 mL de suero glucosado al 5 %, no transfusiones de productos hemoderivados. Control de diuresis de 80 mL/hora, en total 240 mL en 3 horas de cirugía. Cantidad de sangrado despreciable.

Finalizada la cirugía, se traslada a la paciente a la unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP), intubada, con ventilación controlada manual, con oxígeno 100 % a 5 litros por minuto.

En la UTIP fue mantenida con bomba de infusión continua de midazolam 1 ucg/kp/min y fentanyl 1 ucg/kp/min, en asistencia respiratoria mecánica.

Fue extubada a las 11 horas del postoperatorio, con PA de 100/60 mm Hg y FC de 90 por minuto y escala de sedación de Aldrete de 10 puntos.

**Estudio anatomopatológico postoperatorio:** compatible con tumor de células cromafines, feocromocitoma.

### Pieza Operatoria.



## DISCUSIÓN

El caso presentado resulta de interés, ya que el feocromocitoma es un tumor extremadamente raro en niños<sup>(13,26,27)</sup>. El manejo pre y transoperatorio debe seguir los mismos principios que en los adultos<sup>(13)</sup>, en donde una de las aristas principales del tratamiento

consiste en el control y compensación preoperatorios de los síntomas secundarios a la hipersecreción de catecolaminas, siendo el "gold standard" para ello los fármacos bloqueantes alfa y beta adrenérgicos. Estos agentes bloqueantes previenen la respuesta generada por agonistas exógenos y noradrenalina endógena secretada neurogénicamente. La principal respuesta cardiovascular al bloqueo alfa adrenérgico es la hipotensión postural con estimulación cardíaca inducida en forma refleja. Si hay una vasoconstricción neurogénica presente, ésta se revertirá. La principal respuesta cardiovascular al bloqueo beta adrenérgico es la bradicardia. Si están presentes taquiarritmias, éstas se entecerán. El bloqueo beta adrenérgico tiende además a incrementar la resistencia periférica. A menos que la circulación ya se encuentre previamente deteriorada, éste efecto vasoconstrictor es insignificante<sup>(28)</sup>.

Antagonistas alfa adrenérgicos. La fenoxibenzamina ha sido ampliamente utilizada desde la década de 1950<sup>(29)</sup> como el pilar en el control pre y perioperatorio de la presión arterial en pacientes con feocromocitoma<sup>(30,31,32)</sup> y sigue siendo utilizada<sup>(33,34,35,36)</sup>. Entre sus ventajas destacan su larga duración de acción y que produce un bloqueo no competitivo como resultado de la unión covalente de la droga al receptor<sup>(37)</sup>.

Su principal efecto es prevenir los efectos de las catecolaminas liberadas durante el periodo preoperatorio. (33,30) Sus desventajas son numerosas. Primero, siendo un antagonista alfa adrenérgico no selectivo, bloquea los receptores alfa 2 adrenérgicos, especialmente aquellos ubicados en la membrana presináptica de las neuronas terminales adrenérgicas, que son parte de un asa de retroalimentación negativa que regula la liberación de noradrenalina<sup>(38)</sup>.

Consecuentemente, la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas cardíacas simpáticas queda desinhibida, y lo que en circunstancias normales sería una actividad nerviosa simpática normal, causa efectos cronotrópicos e inotrópicos indeseables. Tradicionalmente, esto era controlado con antagonistas beta adrenérgicos adyuvantes<sup>(37,30)</sup>.

Segundo, la unión covalente no competitiva, resulta en un bloqueo irreversible que ha sido atribuido a la alquilación del receptor alfa por un ión carbono altamente reactivo formado por el clivaje de la amina terciaria de la fenoxibenzamina<sup>(37)</sup>. Aunque la vida media farmacológica de la fenoxibenzamina es de alrededor de 24 horas, la prolongación del bloqueo del receptor, depende de la tasa de resíntesis de receptores<sup>(39,40)</sup>. Refiere Prys Roberts que uno de sus hallazgos principales en un estudio reciente fue la marcada prolongación del bloqueo alfa adrenérgico en el periodo postoperatorio, a pesar de haber suspendido la administración de fenoxibenzamina 24 a

48 horas antes de la operación<sup>(41)</sup>. Un gran número de problemas postoperatorios pueden ser atribuidos a ese efecto. Pacientes que han estado sujetos a terapias prolongadas con fenoxibenzamina a menudo permanecen muy somnolientos las primeras 48 horas postoperatorias, y esto puede ser el resultado de un bloqueo alfa 2 adrenérgico central persistente. Como las arteriolas sistémicas son insensibles a los agonistas adrenérgicos en éstos pacientes, se estableció la práctica de expandir el volumen intravascular en exceso<sup>(30)</sup>, resultando en retención marcada de fluidos intersticiales y edemas periféricos. Otras desventajas de la fenoxibenzamina administrada preoperatoriamente son aparición de somnolencia, cefalea y congestión nasal - todos efectos centrales relacionados al bloqueo alfa 2 adrenérgico - , y marcada hipotensión postural<sup>(41)</sup>.

La fenoxibenzamina debería ser iniciada en dosis pequeñas (10 mg, 2 o 3 veces al día), e incrementada gradualmente hasta que todos los signos de actividad presora hayan sido suprimidos, o hasta que el paciente se queje de los efectos colaterales de la hipotensión postural, congestión nasal, o ambos, usualmente cuando la dosis excede los 90 mg/día. La taquicardia debería ser controlada mediante la introducción cuidadosa de un bloqueante beta adrenérgico (propranolol, atenolol, metoprolol o labetalol) <sup>(41)</sup>.

El bloqueo selectivo competitivo alfa 1 adrenérgico con prazosin en pacientes con feocromocitoma fue abogado por Wallace y Gill <sup>(42)</sup> y otros, <sup>(43,44)</sup> pero no lograron popularidad. Una razón para eso podría ser que los médicos eran reticentes al uso de dosis altas de prazosin, la nueva droga para el tratamiento de la hipertensión. Prazosin, una droga con gran metabolismo de primer paso<sup>(45)</sup>, era probablemente administrada en dosis inadecuadas, y a pesar de ahorrar receptores alfa 2 adrenérgicos, habría minimizados la activación beta adrenérgica en el corazón<sup>(46)</sup>. Debido a su elevado clearance (4 - 5 mL/kg/min) y a su corta vida media de eliminación (2 - 3 horas), las concentraciones sanguíneas de prazosin puede disminuir a niveles inefectivos al momento de la cirugía si la última dosis fue administrada la noche previa. Russell y col<sup>(47)</sup> mencionaron que el pretratamiento con fenoxibenzamina proveía estabilidad intraoperatoria superior que el prazosin.

El efecto hipotensivo del prazosin es concentración dependiente, y puede tener un efecto hipotensivo profundo luego de la primera dosis, lo cual es reflejo de vasodilatación arteriolar inmediata que se produce en un paciente que ha estado en un estado de vasoconstricción venosa y arteriolar con bajo volumen sanguíneo circulante<sup>(48)</sup>, un estado característico de la secreción elevada prolongada de noradrenalina. El prazosin debe iniciarse a una dosis de 1 mg cada 8 horas e incrementarse gradualmente hasta llegar a 12

mg/día. (30) El doxazosin es un agonista competitivo y selectivo alfa 1 adrenérgico, que, siendo no lipofílico, tiene una alta biodisponibilidad (70 %), no cruza la barrera hematoencefálica, y tiene una duración de acción prolongada, permitiendo así la administración de una sola dosis diaria<sup>(49,50,51)</sup>.

Concentraciones medias plasmáticas pico de aproximadamente 8 µg/litro pueden ser logradas a las 4 horas de una dosis por vía oral de doxazosin de 1 mg, y la dosis se incrementa linealmente hasta llegar a 16 mg/día. (52) El doxazosin aumenta la perfusión renal, disminuye la resistencia vascular renal, y no modifica la respuesta renal al ejercicio<sup>(53,54,55)</sup>. Por éstas razones, el autor Prys Roberts seleccionó en el año 1991 al doxazosin como la droga con el perfil casi ideal para el manejo preoperatorio de pacientes con feocromocitoma.

Como el doxazosin no bloquea los receptores alfa 2 adrenérgicos presinápticos que regulan la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas adrenérgicas cardíacas, es innecesario administrar bloqueantes beta adrenérgicos, a menos que el tumor sea secretor de adrenalina<sup>(41)</sup>.

#### *Antagonistas beta adrenérgicos.*

Hay dos razones para usar antagonistas beta adrenérgicos en el tratamiento preoperatorio de pacientes con feocromocitoma. La primera es limitar los signos y síntomas secundarios al exceso de adrenalina circulante, que se manifiesta principalmente por taquicardia, con o sin arritmias cardíacas. Esto será evidente en pacientes con tumores predominantemente secretores de adrenalina y dopamina. Como el objetivo primordial consiste en limitar la taquicardia excesiva, mediada por los receptores beta 1 adrenérgicos, es lógico seleccionar antagonistas beta 1 adrenérgicos selectivos como el atenolol o el bisoprolol, para minimizar los efectos adversos bronquiales o sobre la vasculatura periférica. El labetalol ha sido elegido porque bloquea ambos receptores adrenérgicos, alfa y beta. El bloqueo adrenérgico alfa es competitivo pero débil, pero suplementa aditivamente cualquier bloqueo alfa preexistente debido al uso de fenoxibenzamina, prazosin o doxazosin. El carvedilol (12.5 - 50 mg/día) es otro antagonista beta adrenérgico con efectos alfa bloqueante débiles<sup>(56)</sup>. Otros antagonistas no selectivo (mixto beta 1 y beta 2) como el propranolol (40 - 240 mg/día) o el metoprolol (50 - 200 mg/día) pueden ser empleados, pero se deben seleccionar cuidadosamente los pacientes que no tengan historia de vías aéreas reactivas o arteriopatías periféricas. El celiprolol (200 - 400 mg/día) que tiene efectos beta 1 antagonistas y beta 2 agonistas<sup>(57)</sup>, es la droga de elección en aquellos pacientes.

La segunda razón es para bloquear la actividad cardíaca simpática excesiva secundaria a la supresión del

mecanismo regulador alfa 2 presináptico producido por drogas como la fenoxibenzamina. La supresión de la actividad cardíaca simpática mediada por el bloqueo de los receptores beta adrenérgicos puede precipitar edema agudo de pulmón en ausencia de una dilatación arteriolar adecuada<sup>(30)</sup>.

Un resultado quirúrgico positivo tras la extirpación de un feocromocitoma depende de múltiples factores, incluyendo la valoración del potencial daño a órganos vitales antes de la cirugía, la adecuada reposición de volumen sanguíneo y el establecimiento de un bloqueo alfa adrenérgico preoperatorio, así como un manejo anestésico meticuloso de los pacientes durante la cirugía y soporte circulatorio apropiado luego de ésta<sup>(58)</sup>, ya que la exposición preoperatoria prolongada a elevados niveles de noradrenalina circulantes resulta en la constricción de ambos lechos vasculares, el arteriolar y el venoso, resultando en un marcado descenso del volumen sanguíneo circulante<sup>(13,14,15)</sup>, que sumado al bloqueo adrenérgico farmacológico preoperatorio, ocasionan la consecuente hipotensión arterial que constituye la principal complicación postoperatoria del feocromocitoma, y ésta puede ser refractaria al reemplazo de volumen intravascular y a los agonistas adrenérgicos.

Mientras el tumor extirpado estaba activo, la producción de catecolaminas de la glándula contralateral estaba suprimida y los receptores adrenérgicos se encontraban regulados en baja ("down regulation"). Así, en ausencia de catecolaminas del tumor, la única fuente será la noradrenalina liberada de las terminaciones nerviosas adrenérgicas y ésto dependerá de la actividad nerviosa simpática generalizada que se encuentra notablemente disminuída durante la anestesia<sup>(13)</sup>.

Las drogas anestésicas pueden exacerbar los efectos letales cardiovasculares debidos a la hipersecreción de catecolaminas. Tratar a los pacientes preoperatoriamente con bloqueo alfa adrenérgico ayuda a reducir los episodios intraoperatorios de hipertensión<sup>(59)</sup>. En la cirugía del feocromocitoma, las drogas bloqueantes alfa adrenérgicas son esenciales, pero los beta bloqueantes adicionales pueden controlar exitosamente la taquicardia<sup>(60)</sup>. La administración postoperatoria de agentes inotrópicos para corregir la hipotensión por la retirada de catecolaminas puede ser necesaria<sup>(59)</sup>.

Se citan también en la bibliografía otras opciones, aparte de los bloqueantes alfa y beta adrenérgicos, como adyuvantes en el manejo hemodinámico pre y perioperatorio. Así, Furino y col. sostienen que la asociación de bloqueantes de canales de calcio con bloqueantes alfa adrenérgicos parece ser una terapia óptima en la preparación preoperatoria de pacientes con feocromocitoma<sup>(61)</sup>. De la misma manera, un gru-

po francés menciona que el único tratamiento curativo del feocromocitoma consiste en su remoción quirúrgica y ésta acarrea un alto riesgo debido a la liberación aguda de catecolaminas. La anestesia general por sí sola, no puede prevenir los disturbios hemodinámicos que ocurren durante la manipulación del tumor. Una preparación cuidadosa, basada en una repleción del volumen intravascular, así como el bloqueo adrenérgico alfa, y si es necesario, también beta, ha demostrado reducir la morbilidad y mortalidad. Sin embargo, éste protocolo es a menudo incómodo, y no previene totalmente la inestabilidad hemodinámica como el descenso en la presión arterial al inicio del tratamiento o luego de la remoción del tumor. Como los canales de calcio dependientes de voltaje están involucrados tanto en la secreción como en la acción de las catecolaminas, los bloqueantes de los canales de calcio podrían ser una interesante alternativa terapéutica. De hecho, el tratamiento a corto plazo con dihidropiridinas puede atenuar la variabilidad de la presión arterial durante el periodo preoperatorio. Durante la cirugía, una reducción dosis dependiente en las resistencias vasculares sistémicas han sido observadas con nicardipina endovenosa. Sin embargo, las dihidropiridinas no controlan la estimulación cardíaca adrenérgica, que causa taquicardia o presión sanguínea persistentemente elevada a pesar de resistencias periféricas normales o bajas. Dicha hiperactividad cardíaca aguda, que solo puede ser evaluada mediante monitorización hemodinámica continua, es preferentemente sensible a bloqueantes beta adrenérgicos antes que a bloqueantes de canales de calcio con alta afinidad cardíaca (diltiazem, verapamil). El esmolol está disponible para administración endovenosa. Es un agente de acción ultracorta que asegura un bloqueo cardíaco selectivo beta 1.

Combinar esmolol con nicardipina asegura un control sobre casi todos los episodios de empeoramiento hemodinámico durante la resección de un feocromocitoma. El tratamiento médico preoperatorio no busca suprimir la estimulación adrenérgica completamente, sino prevenir cambios hemodinámicos agudos<sup>(62)</sup>.

Básicamente lo mismo resaltan Tavernier et col. quienes afirman que la mortalidad perioperatoria relacionada a complicaciones cardiovasculares ha sido casi completamente eliminada en la cirugía del feocromocitoma. El manejo anestésico ha evolucionado principalmente a través de refinamientos en el control hemodinámico durante la operación. Ni la preparación preoperatoria ni la anestesia general pueden prevenir totalmente los disturbios hemodinámicos durante la manipulación quirúrgica del tumor o luego de su remoción. La anestesia general, con altas dosis de opioides sigue siendo la técnica más usual. La monitorización intraoperatoria debería incluir un catéter

arterial y un catéter en la arteria pulmonar. Aunque numerosas drogas antihipertensivas han sido ensayadas, el uso preventivo de nicardipina endovenosa puede proveer un simple y efectivo control hemodinámico. El esmolol, un agente de acción ultracorta, asegura un bloqueo cardíaco beta 1. Es utilizado para el tratamiento de arritmias y estimulación cardíaca adrenérgica, lo cual causa taquicardia e incremento en el gasto cardíaco. La carga de volumen constituye el tratamiento de elección para la hipotensión que sigue a la remoción del tumor. Durante el periodo postoperatorio, otro gran riesgo es la hipoglucemia, y los niveles plasmáticos de glucosa deberían ser monitorizados en las primeras horas del postoperatorio inmediato<sup>(63)</sup>.

La dexmedetomidina es un agonista alfa 2 adrenérgico altamente selectivo con propiedades sedativas y analgésicas<sup>(64)</sup>. Atenúa la respuesta simpato-adrenal secundaria a la intubación endotraqueal y al estímulo quirúrgico, y tiene además significantes efectos ahorradores de anestésicos generales al ser usado intraoperatoriamente<sup>(65,66)</sup>. Con el propósito de minimizar el estrés de la intubación endotraqueal, la administración de una alta dosis de carga de dexmedetomidina de 2 mg/kg antes de la inducción anestésica logra que los pacientes permanezcan hemodinámicamente estables durante la intubación. Luego de la dosis de carga, una infusión de mantenimiento de 0.7 mg/kg/hora se administra hasta el clampado venoso, y el resto de la cirugía se mantiene con soporte inotrópico que se suspende al final de la cirugía<sup>(67)</sup>.

Un estudio reciente publicado en *Anesthesia & Analgesia* hace referencia a tres casos de crisis severas, en las cuales el sulfato de magnesio fue particularmente beneficioso en el control de signos y síntomas cuando otras terapias más convencionales habían fallado. Dos pacientes presentaron encefalopatía hipertensiva, y el tercero presentó una miocardiopatía inducida por catecolaminas. A los tres pacientes se les practicó la extirpación tumoral utilizando solamente sulfato de magnesio como única droga para el control de alteraciones hemodinámicas durante la cirugía. Los problemas de las crisis del feocromocitoma y el beneficio potencial del sulfato de magnesio en ésta condición están en revisión<sup>(68)</sup>.

Sin embargo, Prys Roberts<sup>(13)</sup> sostiene en su trabajo que aunque hay devotos del uso de otras drogas antihipertensivas en el manejo preoperatorio de pacientes con feocromocitoma, hay poca evidencia que apoye su uso. Un reporte describe el uso exclusivo de bloqueantes de canales de calcio en el pre e intraoperatorio de 10 pacientes con feocromocitoma<sup>(69)</sup>. Otro sugiere que la nifedipina bloquea la actividad simpática en un paciente con feocromocitoma en la vejiga urinaria<sup>(70)</sup>, y otro reporta la supresión de síntomas en un paciente con cardiomiopatía inducida



por la noradrenalina<sup>(71)</sup>. Las ventajas de los IECA o de los antagonistas de la angiotensina II (como losartán o irbesartán) en revertir la hipertrofia ventricular izquierda son de dudoso valor en el manejo preoperatorio de la mayoría de los feocromocitomas.

La alfa-metil-p-tirosina era usada en la década de 1960 para inhibir la tasa de conversión de tirosina a dopa suprimiendo la tirosina hidroxilasa<sup>(30)</sup>, decreciendo así la síntesis de catecolaminas en un 40 a 80 %. Actualmente está en desuso, probablemente por la alta incidencia de efectos adversos. Y en cuanto al manejo intraoperatorio, el mismo autor sostiene que existe evidencia amplia de que el nitroprusiato de sodio ha sido exitosamente utilizado como un potente vasodilatador para el control de la hipertensión<sup>(33,72,73)</sup>, asociado a algún bloqueante beta adrenérgico. De todas formas, otros estudios sostienen que el isoflurano es un dilatador arteriolar de inicio rápido con lo cual se pueden evitar las consecuencias metabólicas indeseables de infusiones prolongadas de nitroprusiato<sup>(74,75)</sup>, entonces surge como alternativa la fentolamina, un antagonista competitivo alfa 1 adrenérgico con débil antagonismo alfa 2 adrenérgico, que puede ser administrado en infusión continua o en bolos de 1 a 2 mg. Otros grupos mencionan el uso de bloqueantes de canales de calcio, y otros de sulfato de magnesio, basado en el principio de que los iones de magnesio inhiben la liberación de catecolaminas del tejido normal de la médula adrenal<sup>(76,77)</sup> y de las terminaciones nerviosas adrenérgicas<sup>(78)</sup>.

Se recomienda que la última dosis preoperatorio debloqueantes alfa adrenérgicos se administre la noche previa a la cirugía si se trata de doxazosin, o 48 horas antes de la cirugía si se utiliza fenoxibenzamina, ya que hay reportes de hipotensión refractaria en el periodo postoperatorio inmediato atribuible a efectos adversos de la fenoxibenzamina<sup>(13)</sup>.

Numerosas técnicas anestésicas han sido reportadas durante los últimos 12 años: infusiones de midazolam/sufentanyl<sup>(79)</sup>, midazolam/fentanyl<sup>(80)</sup>, propofol/fentanyl<sup>(81)</sup>, sulfato de magnesio combinado con trinitrato de glicerilo<sup>(82)</sup>, desflurano<sup>(83)</sup>, sevoflurano con trifosfato de adenosina<sup>(84)</sup>, remifentanyl/propofol/rocuronio<sup>(85)</sup>, esmolol<sup>(86)</sup> y dexmedetomidina<sup>(67)</sup>, así como técnicas combinadas de anestesia regional más general.

Prys Roberts<sup>(13)</sup> describe una técnica combinada de anestesia regional utilizando una peridural torácica media a baja más una anestesia general adecuada asociadas con el uso de antagonistas adrenérgicos selectivos, fentolamina y labetalol para el control de la respuesta hemodinámica en respuesta a la manipulación del tumor. El autor refiere que las canalizaciones arterial y venosas (periférica y central) son instaladas bajo anestesia local, y con premedicación con ben-

zodiazepinas por vía oral (temazepam, 10 - 30 mg) y la inducción de la anestesia general se realiza con fentanyl 5 µg/kg, propofol 1 mg/kg y atracurio 0.5 mg/kg, y luego de la intubación orotraqueal y el inicio de la ventilación mecánica, se procede a colocar el catéter peridural entre T9 y L1, inyectando 4 ml de bupivacaína al 0.5 % cada 1 hora, no precisando más opioides ni relajantes neuromusculares por vía sistémica. El mantenimiento de la hipnosis es con isoflurano en una concentración de 0.9 % en una mezcla de aire con oxígeno, logrando una FiO<sub>2</sub> aproximada de 0.5 %. El control farmacológico de la liberación de catecolaminas durante la cirugía lo realiza con bolos de fentolamina para bloquear la respuesta presora, y con bolos de labetalol para el control de la taquicardia, comenzando con 2 y 5 mg respectivamente de las drogas mencionadas e incrementando las dosis según necesidad. El esmolol, con una vida media ultracorta, ha sido propuesto como una droga conveniente para el control de los cambios hemodinámicos mediados por receptores beta adrenérgicos<sup>(86,87,77)</sup>, pero existe poca evidencia de que el bloqueo beta adrenérgico residual por drogas de acción prolongada sea una desventaja. Finalizada la cirugía, los pacientes pasan con ventilación espontánea, extubados y con buena analgesia a la unidad de cuidados intensivos para monitorización y observación durante 24 horas. Esta es la técnica anestésica que, con pequeños cambios por la introducción de nuevas drogas anestésicas, él ha utilizado con excelentes resultados en sus 32 años de experiencia en este tipo de patología en Oxford y Bristol (Gran Bretaña).

Una vez extirpado el tumor, se utilizan vasopresores como la fenilefrina o la adrenalina, según necesidad.

Reportes más antiguos también citan a la anestesia peridural como un importante coadyuvante en el control hemodinámico perioperatorio en la extirpación quirúrgica del feocromocitoma, haciendo hincapié en que el sistema cardiovascular permanece estable durante la cirugía y la secreción de catecolaminas es mínima<sup>(89)</sup>.

La excisión quirúrgica de un feocromocitoma es un procedimiento que puede realizarse con cero mortalidad y baja morbilidad resultando en una alta tasa de curación de la hipertensión. Es mandatorio un adecuado control farmacológico preoperatorio de la hipertensión. Las técnicas de localización permiten un abordaje focalizado incrementando el uso de la laparoscopia. Aquellos pacientes con enfermedad familiar y aquellos con tumores múltiples presentan un manejo desafiante. Para un resultado óptimo y satisfactorio, se requiere un abordaje planeado y multidisciplinario<sup>(90)</sup>.

El manejo de los pacientes con feocromocitoma

sigue siendo un desafío para el anestesiólogo, a pesar del advenimiento de nuevas drogas y técnicas<sup>(59)</sup>.

## CONCLUSIONES

Pese a constituir la extirpación de un feocromocitoma una cirugía de gran complejidad, tanto desde el punto de vista anestesiológico como quirúrgico, actualmente los resultados son excelentes y la morbilidad mínima en un paciente adecuadamente preparado. Por una parte, se destaca lo fundamental del bloqueo alfa y eventualmente beta adrenérgico por vía oral en el preoperatorio y por vía endovenosa en el transoperatorio, con lo cual se consiguió abolir completamente la principal y más temida complicación de ésta patología que es la descarga catecolami-

nérgica masiva con sus catastróficas consecuencias sobre el aparato cardiovascular, sin necesidad de recurrir al uso de fármacos vasodilatadores, y por otra parte, la introducción de la videolaparoscopia fue ventajosa y notablemente superior a la cirugía a cielo abierto porque permitió una rápida y excelente recuperación del paciente, ya que, por constituir una técnica mínimamente invasiva, ha reducido en forma espectacular la permanencia hospitalaria y las complicaciones relacionadas a la herida operatoria, como problemas de cicatrización, infecciones, encajamiento prolongado y dolor postoperatorio, aparte del beneficio de la estética. La paciente presentada en éste reporte fue de alta al tercer día postoperatorio en óptimas condiciones generales y sin ninguna medicación prescrita.

## REFERENCIAS

- 1- Boulpaep, Emile L.; Boron, Walter F. (2003). Medical physiology: a cellular and molecular approach. Philadelphia: Saunders, 1065. ISBN 0-7216-3256-4.
- 2- Sweeney A. Pheochromocytoma. e-Medicine. Sep2 007. www.emedicine.com/med/topic1816.htm.
- 3- Zapanti E, Ilias I. Pheochromocytoma: physiopathologic implications and diagnostic evaluation. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Nov; 1088:346-60.
- 4- Widimsky J Jr. Recent advances in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Kidney Blood Press Res.* 2006;29(5):321-6. Epub 2006 Nov 21.
- 5- Batchelor A. Endocrine Surgery. Pheochromocytoma. *Oxford Handbook of Anaesthesia.* 2nd. edition. 2006.
- 6- Neumann HP, Berger DP, Sigmund G, Blum U, Schmidt D, Parmer RJ, Volk B, Kirste G. Department of Medicine, Albert-Ludwigs- Universität, Freiburg, Germany. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2 and von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med.* 1993; 329 (21): 1531-8 (ISSN: 0028-4793).
- 7- Herrera RN, Miotti JA, Fuentes CM. et al. Pheochromocytoma associated with von Recklinghausen neurofibromatosis. *Medicina (B. Aires).* 2007, Sept. Oct.; 67 (5): 475-477. ISSN 0025-7680.
- 8- Touiti D, Seket B, Deligne E, et al. Bilateral adrenal pheochromocytomas in Von Hippel-Lindau disease. *Ann Urol.* 2001; 35: 323-328.
- 9- Sleilati GG, Kovacs KT, Honasoge M. Acromegaly and pheochromocytoma: report of a rare coexistence. *Endocr Pract* 2002; 8: 54-60.
- 10- Yeh CN, Jeng LB, Chen MF, et al. Nonfunctioning malignant pheochromocytoma associated with dermatomyositis: case report and literature review. *World J Urol* 2001; 19: 148-150.
- 11- Takayama T, Kato Y, Tsuru N, et al. A case of pheochromocytoma with Von Recklinghausen's and review of 67 Japanese cases. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2001; 92: 479-83.
- 12- Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet.* 2005 Aug 20-26; 366 (9486):665-75.
- 13- Prys Roberts. Pheochromocytoma – Recent progress in its management. *Br J Anaesth* 2000; 85: 44–57.
- 14- Heramatsu K, Takahashi K, Kanemoto N, Arimori S. A case of pheochromocytoma with transient hyperinsulinemia and reactive hypoglycemia. *Jpn J Med* 1987; 26: 88–90.
- 15- Hull CJ. Pheochromocytoma: diagnosis, preoperative preparation, and anesthetic management. *Br J Anaesth* 1986; 58: 1453–68.
- 16- Enciclopedia médica en español [online] [citado el 01 de agosto de 2008]. Disponible en URL: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000340.htm>.
- 17- Hamilton A, Sirrs S, Schmidt N, Onrot J. Anaesthesia for pheochromocytoma in pregnancy. *Can J Anaesth* 1997; 44: 654–7.
- 18- Hopkins PM, McDonald R, Lyons G. Caesarean section at 27 weeks gestation with removal of pheochromocytoma. *Br J Anaesth* 1989; 63: 121–4.
- 19- Joffe D, Robbins R, Benjamin A. Caesarean section and pheochromocytoma resection in a patient with von Hippel–Lindau disease. *Can J Anaesth* 1993; 40: 870–4.
- 20- Takahashi K, Sai Y, Nosaka S. Anaesthetic management of Caesarean section combined with removal of pheochromocytoma. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 364–6.
- 21- Gifford RW Jr, Bravo EL, Manger WM. Diagnosis and management of pheochromocytoma. *Cardiology.* 1985; 72 Suppl 1: 126-30.
- 22- Jones DH, Reid JL, Hamilton CA, Allison DJ, Welbourn RB, Dollery CT. The biochemical diagnosis, localization and follow up of pheochromocytoma: the role of plasma and urinary catecholamine measurements. *Q J Med* 1980; 49: 341–61.
- 23- Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HP. Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and

- treatment. *J Hypertens*. 2006 Dec; 24 (12): 2341-3.
- 24- Westphal SA. Diagnosis of a pheochromocytoma. *Am J Med Sci* 2005 Jan; 329 (1): 18-21.
  - 25- Van der Horst-Schrivers AN, Kerstens MN, Wolffebuttel BH. Preoperative management of pheochromocytoma. *Neth J Med* 2006 Sep; 64(8): 290-5.
  - 26- Perel Y, Schlumberger M, Marguerite G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma in children: a report of 24 cases of the French Society of Pediatric Oncology. *Pediatr Hematol Oncol* 1997; 14: 413-22.
  - 27- Stringel G, Ein SH, Creighton R, et al. Pheochromocytoma in children: an update. *J Pediatr Surg* 1980; 15: 496-500.
  - 28- Ahlquist RP. Present stage of alpha and beta adrenergic drugs. The adrenergic blocking agents. *Am Heart J* 1976 Dec; 92(6): 804-7.
  - 29- Iseri LT, Henderson HW, Derr JW. Use of adrenolytic drug, regitine, in pheochromocytoma. *Am Heart J* 1951; 42: 129-36.
  - 30- Hull CJ. Pheochromocytoma: diagnosis, preoperative preparation, and anaesthetic management. *Br J Anaesth* 1986; 58: 1453-68.
  - 31- Manger WM, Gifford J W Jr. Phaeochromocytoma: a clinical overview. In: Swales JD ed. *Textbook of Hypertension*. Oxford: Blackwell Scientific, 1994; 941-58.
  - 32- Stenström G, Haljamäe H, Tisell L-E. Influence of pre-operative treatment with phenoxybenzamine on the incidence of cardiovascular reactions during anaesthesia and surgery for phaeochromocytoma. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29: 797-803.
  - 33- Brown BR Jr. Anaesthesia for phaeochromocytoma. In: Prys-Roberts C, Brown BR Jr, eds. *International Practice of Anaesthesia*. Oxford: Butterworth Heinemann, 1996; 1/83/1-7.
  - 34- Geoghegan JG, Emberton M, Bloom SR, Lynn JA. Changing trends in the management of phaeochromocytoma. *Br J Surg* 1998; 85: 117-20.
  - 35- Loh KC, Shlossberg AH, Abbott EC, Salisbury SR, Tan M-H. Phaeochromocytoma: a ten year survey. *Q J Med* 1997; 90: 51-60.
  - 36- Russell WJ, Metcalfe IR, Tonkin AL, Frewin DB. The preoperative management of phaeochromocytoma. *Anaesth Intens Care* 1998; 26: 196-200.
  - 37- Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Catecholamines, sympathomimetic drugs and adrenergic receptor antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th edn. New York: McGraw-Hill 1995; 199-247.
  - 38- Langer SZ. Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol Rev* 1981; 32: 337-62.
  - 39- Hamilton CA, Dalrymple H, Reid JL. Recovery in vivo and in vitro of 1-adrenoceptor responses and radioligand binding after phenoxybenzamine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4 (Suppl 1): S125-8.
  - 40- Hamilton CA, Reid JL, Sumner DJ. Acute effects of phenoxybenzamine on 1-adrenoceptor responses in vivo and in vitro: relation of in vivo pressor responses to the number of specific adrenoceptor binding sites. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; 5: 868-73.
  - 41- Prys-Roberts C, Farndon JR. Doxazosin versus phenoxybenzamine in the preoperative management of patients with phaeochromocytoma. Submitted to *Clinical Endocrinology*.
  - 42- Wallace JM, Gill DP. Prazosin in the diagnosis and management of phaeochromocytoma. *J Am Med Assoc* 1978; 240: 2752-3.
  - 43- Cubeddu LX, Zarate NA, Rosales CB, Zschaek DW. Prazosin and propranolol in preoperative management of pheochromocytoma. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32: 156-60.
  - 44- Nicholson JP, Vaughn ED, Pickering TG, et al. Pheochromocytoma and prazosin. *Ann Int Med* 1983; 99: 477-9.
  - 45- Vincent J, Meredith PA, Reid JL, Elliott HL, Rubin PC. Clinical pharmacokinetics of prazosin. 1985. *Clin Pharmacokinet* 1985; 10: 144-54.
  - 46- Graham RM, Pettinger WA. Effects of prazosin and phentolamine on arterial pressure, heart rate, and renal activity. Evidence in the conscious rat for the functional significance of the pre-synaptic alpha-blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4: 44-52.
  - 47- Russell WJ, Metcalfe IR, Tonkin AL, Frewin DB. The preoperative management of phaeochromocytoma. *Anaesth Intens Care* 1998; 26: 196-200.
  - 48- Ibsen H, Rasmussen K, Jensen HE, Leth A. Changes in plasma volume and extracellular fluid volume after addition of prazosin to propranolol treatment in patients with hypertension. *Scand J Clin Lab Invest* 1978; 38: 425-9.
  - 49- Babamoto KS, Hirokawa WT. Doxazosin: a new 1-adrenergic antagonist. *Clin Pharm* 1992; 11: 415-27.
  - 50- Cubeddu LX. New alpha1-adrenergic receptor antagonists for the treatment of hypertension: role of vascular alpha receptors in the control of peripheral resistance. *Am Heart J* 1988; 116: 133-62.
  - 51- Elliott HL, Meredith PA, Vincent J, Reid JL. Clinical pharmacological studies with doxazosin. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21: 27S-31S.
  - 52- Cubeddu LX, Fuenmayor N, Caplan N, Ferry D. Clinical pharmacology of doxazosin in patients with essential hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 41: 439-49.
  - 53- De Leeuw PW, Van Es PN, De Bos R, Birkenhäger WH. Acute renal effects of doxazosin in man. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21: 41S-43S.
  - 54- Smyth P, Pringle S, Jackson G, Lorimer AR. 24 hour control of blood pressure by once daily doxazosin: a multicentre double-blind comparison with placebo. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 34: 613-8.
  - 55- Wilner KD, Ziegler MG. Effects of alpha-1 inhibition on renal blood flow and sympathetic nervous activity in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 59: 82G-86G.
  - 56- Bristow MR, Larrabee P, Minobe W et al. Receptor pharmacology of carvedilol in the human heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19 (Suppl 1): S68-S80.
  - 57- Mathys H, Doshan HD, Rhule H et al. The bronchospasmodic effect of celiprolol, a new beta1 alpha2 receptor antagonist on pulmonary function of propranolol

- sensitive asthmatics. *J Clin Pharmacol* 1985; 25: 354–9.
- 58- Luo A, Guo X, Yi J, Ren H, Huang Y, Ye T. Clinical features of pheochromocytoma and perioperative anesthetic management. *Chin Med J (Engl)* 2003 Oct;116(10):1527–31.
  - 59- Myklejord DJ. Un diagnosed pheochromocytoma: the anaesthesiologist nightmare. *Clin Med Res* 2004 Feb;2(1):59–62.
  - 60- Lehot JJ, Foëx P, Durand PG. Beta blockers and anesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim* 1990;9(2):137–52.
  - 61- Furino A, Massagli C, Pesce CV, Vulpis V. Clinical experience with alpha blockers and calcium antagonists in the perioperative treatment of pheochromocytoma. *Minerva Anestesiol* 1994 Dec; 60(12):719–23.
  - 62- Colson P, Ribstein J. Simplified strategy for anesthesia of pheochromocytoma. *Ann Fr Anesth Reanim* 1991;10(5):456–62.
  - 63- Tavernier B, Hautier MB, Spérandio M, Proyce C, Scherpereel P. Anesthesia-resuscitation in surgery for pheochromocytoma. *Ann Chir* 1997;51(4):352–60.
  - 64- Ebert, TJ, Hall JE, Barney JA, et al. Effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine. *Anesthesiology* 2000; 93: 382– 94.
  - 65- Scheinin B, Lindgren L, Randell T, et al. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and peroperative fentanyl. *Br J Anaesth* 1992; 68: 126–31.
  - 66- Aho M, Er kola O, Kal l io A, et al . Dexmedetomidine infusion for maintenance of anesthesia in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 1992; 75: 940–6.
  - 67- A. Y. C. Wong and C. W. Cheung. Dexmedetomidine for resection of a large phaeochromocytoma with invasion into the inferior vena cava. *British Journal of Anaesthesia* 2004 93(6):873; doi:10.1093/bja/ aeh634.
  - 68- James MF, Cronjé L. Pheochromocytoma crisis: the use of magnesium sulfate. *Anesth Analg* 2004 Sep;99(3):680–6.
  - 69- Proye C, Thevenin D, Cecat P, et al. Exclusive use of calcium channel blockers in preoperative and intraoperative control of pheochromocytomas: hemodynamics and free catecholamine assays in ten consecutive patients. *Surgery* 1989; 106: 1149– 54.
  - 70- Lenders JWM, Sluiter HE, Thein T, Willemsen J. Treatment of a phaeochromocytoma of the urinary bladder with nifedipine. *Br Med J* 1985; 290:1624–5.
  - 71- Ser fas D, Shoback DM, Lorel l BH. Phaeochromocytoma and hypertrophic cardiomyopathy: apparent suppression of symptoms and noradrenaline secretion by calciumchannel blockade. *Lancet* 1987; ii: 711–3.
  - 72- Munro J, Hurlbert BJ, Hill GE. Calcium channel blockade and uncontrolled blood pressure during phaeochromocytoma surgery. *Can J Anaesth* 1995; 42: 228–30.
  - 73- Tjeuw M, Fong J. Anaesthetic management of a patient with asingleventricleand pheochromocytoma. *Anaesth Intens Care* 1990; 18: 567–9.
  - 74- Millard RK, Hutton P, Pereira E, Prys-Roberts C. On using a self-tuning controller for blood pressure regulation during surgery in man. *Comput Biol Med* 1987; 17: 1–18.
  - 75- Millard RK, Monk CR, Prys-Roberts C. Selftuning control of hypotension during ENT surgery using a volatile anaesthetic. *IEE Proc D* 1988; 135: 95–105.
  - 76- Douglas WW, Rubin RP. The mechanism of catecholamine release from the adrenal medulla and the role of calcium in stimulus–secretion coupling. *J Physiol* 1963; 167: 288–310.
  - 77- Lishajko F. Releasing effect of calcium and phosphate on catecholamines, ATP, and protein from chromaffin cell granules. *Acta Physiol Scand* 1970; 79: 575–84.
  - 78- Von Euler US, Lishajko F. Effects of Mg<sup>2+</sup> and Ca<sup>2+</sup> on noradrenaline release and uptake in adrenergic nerve granules in different media. *Acta Physiol Scand* 1973; 89: 415–22.
  - 79- Shapiro JD, El Ganzouri A, White PF, Ivankovich AD. Midazolam–sufentanyl anaesthesia for phaeochromocytoma resection. *Can J Anaesth* 1988; 35: 190–4.
  - 80- Mann C, Millat B, Boccara G, Atger J, Colson P. Tolerance of laparoscopy for resection of phaeochromocytoma. *Br J Anaesth* 1996; 77: 654–7.
  - 81- Strebel S, Scheidegger D. Propofol–fentanyl anesthesia for pheochromocytoma resection. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 275–7.
  - 82- Hamilton A, Sirrs S, Schmidt N, Onrot J. Anaesthesia for phaeochromocytoma in pregnancy. *Can J Anaesth* 1997; 44: 654–7.
  - 83- Lippmann M, Ford M, Lee C, et al. Use of desflurane during resection of pheochromocytoma. *Br J Anaesth* 1994; 72: 707–9.
  - 84- Matsuyuki D, Kazuyuki I. Sevoflurane anesthesia with adenosine triphosphate for resection of pheochromocytoma. *Anesthesiology* 1989; 70: 360–3.
  - 85- C. E. Emerson and A. Rainbird. Case Reports. Use of a ‘hospital-at-home’ service for patient optimization before resection of phaeochromocytoma. *British Journal of Anaesthesia*, 2003, Vol. 90, No. 3 380–382.
  - 86- Ryan T, Timoney A, Cunningham AJ. Use of transoesophageal echocardiography to manage beta-adrenoceptor block and assess left ventricular function in a patient with phaeochromocytoma. *Br J Anaesth* 1993; 70: 101–3.
  - 87- Nicholas E, Deutschman CS, Allo M, Rock P. Use of esmolol in the intraoperative management of pheochromocytoma. *Anesth Analg* 1988; 67: 1114–7.
  - 88- Zakowski M, Kaufman B, Berguson P, Tissot M, Yarmush L, Turndorf H. Esmolol use during resection of pheochromocytoma. *Anesthesiology* 1989; 70: 875–7.
  - 89- Cousins J, Rubin RB. Case report: The i n t r a o p e r a t i v e m a n a g e m e n t o f phaeochromoc y t o m a with total epidural sympathetic blockade. *British Journal of Anaesthesia* 1974 Vol 46 Núm 1 (78–81).
  - 90- Williams DT, Dann S, Wheeler MH. P h e o c h r o m o c y t o m a - v i e w s o n c u r r e n t management. *Eur J Surg Oncol* 2003 Dec;29(10): 933.

## Artículo de Interés

# *Fiebre amarilla en Paraguay año 2008*

## *Yellow fevering in Para- guay year 2008*

**Prof. Dr. Adolfo Humberto Ga-  
leano Jimenez<sup>1</sup>**

---

1) Prof. Titular Farmacología. Infectólogo. Director del Hospital de Clínicas. Asunción - Paraguay.

### INTRODUCCIÓN

La fiebre amarilla es una hepatitis viral aguda atípica e infrecuente en la práctica clínica de nuestros días previos. Es una zoonosis típica de gran territorio tropical de las Américas y África <sup>(1)</sup>.

Acostumbrados en los tiempos modernos al éxito de prevenir con un lento retroceso de la hepatitis A debido a la inmunización <sup>(2)</sup>, y, donde los sinónimos de enfermedad hepática que causan estragos en la población mundial son otras hepatitis contemporáneas como la B, la C y la delta, algunas evitables con inmunizaciones masivas, de pronto irrumpe la fiebre amarilla en el escenario de las viejas enfermedades renovadas como re-emergentes <sup>(3)</sup>, tras años de silencio para muchas generaciones de profesionales de la salud y de población en general.

### CONCEPTOS GENERALES

Causado por un virus ARN del género flavivirus, familia flaviridae, pequeño de 40 a 60 nm, con envoltura, capaz de replicarse en el citoplasma de las células infectadas, <sup>(3)</sup> es un típico arbovirus, esto significa virus transmitido por un artrópodo invertebrado minúsculo, en este caso, un mosquito.

Es capaz de causar una hepatitis acutísima y asombrosa como breve, con gran letalidad que puede llegar al 50 % en los casos típicamente ictericos con diverso y oscilante comportamiento de tal forma que puede tener solo 5 % de letalidad en poblaciones indígenas endémicamente afectados hasta una cifra oscilantes entre 20 y 50 % <sup>(1)</sup> en poblaciones vírgenes con ataque epidemiológico tardío como podría ser catalogado nuestra población.

### DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

Distribuida ampliamente en el cinturón tropical del globo terráqueo, todo el área caluroso comprendido entre las latitudes 15 norte y 10 del sur <sup>(1)</sup>, sobretudo en América del Sur y África, comparte con otro flavivirus, el virus dengue, un transmisor común invertebrado: el mosquito de la familia Aedes, astuto, urbano y casero, con dos componentes muy eficaces, el aegypti y el albopictus. Enfermedades asociadas a la transmisión por estos mosquitos tienden impelidos por el cambio climático mundial a diseminarse cada año más al sur en un fenómeno denominado meridionalización o australización, lo que implica en Améri-

ca del Sur, la penetración en Argentina y Uruguay en este lustro si no se emprende una enérgica campaña de erradicación o control efectivo a niveles de infestación ínfimos a dichos mosquitos.

Geográficamente la forma selvática se distribuye en Sud América desde Colombia (246 casos), Venezuela (57), Guayana Francesa (1), Guyana, Surinam, Trinidad y Tobago, pasando por Ecuador (93), Perú (1939), Brasil (539), Bolivia (684) y ahora a Paraguay (20 casos). Su existencia es conocida desde la época del descubrimiento de América, pero la actual deforestación salvaje y desmedida, por quemazones de extensas zonas selváticas, consiguiente disminución del hábitat arborícola, probablemente han empujado y arrinconado a la población de monos a lugares cada vez más cercanos a la población de humanos precipitando la desaparición de zonas de grises de transición y facilitando el encuentro con los humanos que ingresan a la selva por razones culinarias y económicas, desembocando en el actual brote paraguayo que tiene una diseminación en racimos dispersos, es decir a puntos geográficos distantes e inesperados.

## HISTORIA BREVE

Históricamente se recuerda que los primeros casos de fiebre amarilla en América aparecieron en 1494 en la isla Española (actual Santo Domingo) en españoles conquistadores que se extendieron a la población indígena y asolando inmisericorde por 2 años hasta 1496 <sup>(6)</sup> con gran mortalidad de los nativos, son famosos los barcos procedentes del viejo mundo o los barcos “negreros” (con cargamentos de esclavos negros procedentes de Brasil o África) <sup>(7)</sup> con tripulación afecta de la enfermedad del “vómito negro” que eran sometidos a cuarentenas a cierta distancia de la costa a fuerza de cañonazos, para evitar diseminar la enfermedad entre los habitantes de las colonias del Nuevo Mundo. En los 500 años de vida conquistada se han sucedido numerosas epidemias con cuantiosos costos en vidas humanas en todas las Américas. En Paraguay se menciona el último caso conocido de fiebre amarilla en el año 1974, aislado caso único selvático importado aparentemente de un país vecino por lo tanto no autóctono (dato proporcionado por la Dirección de Vigilancia Epidemiológica del MSP del Paraguay).

## CICLO DE LA FIEBRE AMARILLA

La fiebre amarilla tiene 2 ciclos bien conocidos de transmisión endémica y epidemiológica: una selvática y otra urbana. La selvática es persistente y diseminada. La urbana prácticamente ha estado desaparecida desde hace más de 50 años, los focos aislados que aparecieron en Brasil y Paraguay son los conocidos actualmente.

La fiebre amarilla selvática ataca a primates no humanos – monos aulladores y arañas <sup>(1)</sup>, marsupiales y humanos ocasionales, siendo los agentes mosquitos de los géneros *Haemagogus* y *Sabethes* <sup>(4)</sup>, con casos febriles leves de escasa mortalidad pero gran eficacia de elaboración y transmisión del virus, perpetuando la enfermedad en los santuarios de la floresta y aguardando a humanos que invaden el área para extender la infección a las áreas limítrofes a los bosques, y de ahí con suma posibilidad a través de esos humanos cargados de virus, por la migración interna provocada por el tráfico comercial (agricultores o intermediarios de materia prima que van a los centros urbanos) y profesional (veterinarios, agrónomos, ingenieros, etc.) que vuelven de sus áreas de labor ocasional) a áreas urbanas cercanas (poblados dormitorio) o distantes (ciudades de residencia familiar), con la rapidez que imprime el uso de vehículos modernos, cuando halla el otro agente transmisor urbano: el *Aedes*. Otro medio podría ser el transporte de formas adultas de mosquitos infectados en la cabina de vehículos o entre cargas, de larvas en recipientes contaminados o de propios huevos adheridos a los vehículos u otros objetos que eclosionarían al contacto con agua de las lluvias copiosas de verano o al atravesar aguadas que cortan los caminos troncales. Se ha estado comentando insistentemente que el ingreso masivo de plantas ornamentales procedentes del Amazonas, exhibidas en las principales avenidas adyacentes, transportaron huevos de *Aedes* o *Haemagogus* infectadas que pudieron haber sido el causal de la aparición en la vecindad de Asunción. La generación espontánea no cabe por lo que un agente vivo o inerte debe estar involucrado troncalmente en la transmisión.

La fiebre amarilla urbana se produce en áreas pobladas organizadas cuando confluyen una serie de condiciones concomitantes:

- a) población humana susceptible,
- b) carencia de inmunización vacunal de dicha población,
- c) paciente transportador con alta carga viral
- d) alta densidad de infestación de *Aedes aegypti* y/o *albopictus*,
- e) circulación viral a través de dicho invertebrado
- f) presencia en el área de infectado con viremia concentrada

## EPIDEMIOLOGÍA

Los reservorios son distintos según el ciclo sea en la selva o en el ambiente urbano.

En la fiebre amarilla selvática los reservorios comúnmente son monos, algunos marsupiales <sup>(1)</sup> y mosquitos de la familia *Haemagogus* y *Sabethes* en tanto



que en la urbana son los humanos y mosquitos de la familia *Aedes aegypti* y *albopictus*.

El ciclo urbano se inicia cuando el virus ingresa a una persona de la ciudad procedente de una persona que adquirió en la selva.

El virus de la fiebre amarilla es de un solo serotipo que es “antigénicamente conservado” es decir sufre poca mutación <sup>(3)</sup>.

Epidemiológicamente en el Paraguay, la secuencia hipotética sería: invasión humana a la selva para cacería furtiva, picadura por *Haemagogus* con alta carga viral, gran eficacia de transmisión al humano y susceptibilidad inmunológica del mismo, humanos no inmunizados y no protegidos con repelentes habitualmente, desarrollo de casos asintomáticos, leves y algunos graves, regreso a la zona urbana de los casos con circulación sanguínea viral, picadura a éstos de *Aedes*, maduración en estos invertebrados en 12 días y nuevas diseminación a humanos de la zona, ya en el área urbana, primero en áreas semiurbanas como parajes, compañías o asentamientos precarios con silencio epidemiológico propio de poblaciones curtidas por el sacrificio de la sobrevivencia diaria, incluso con defunciones no registradas o subregistradas con diagnósticos distantes a la cruda realidad para luego extenderse a las grandes concentraciones urbanas de los

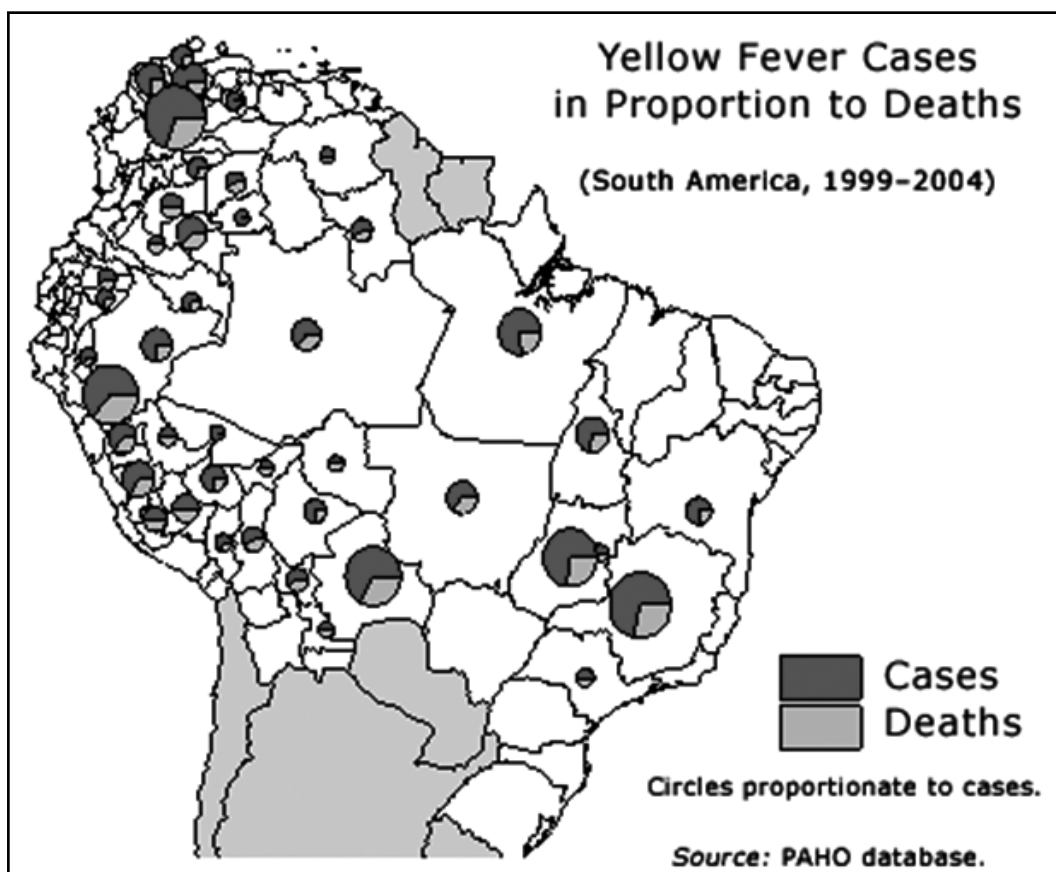
pueblos o ciudades de que son satélites o tributarios, donde nuevamente sin el diagnóstico oportuno asolan como epidemias de “gripe o fiebres indeterminadas”, algunas hasta mortales pero de etiología no esclarecida, al existir numerosos vías de comunicación, a través de automotores circulan por diversas áreas mas distantes. En horas un agricultor o un profesional veterinario o ingeniero agrónomo o forestal puede desplazarse del monte a ciudades circunvecinas o a la misma Asunción, portando el virus, la presencia pasajera o permanente y en contacto con zonas de alta infestación de *Aedes*, se expone a las picaduras, adquisición de virus por estos mosquitos locales y eclosión de nuevos focos metastáticos distantes y heterográficos, completándose el ciclo necesario para la situación actual.

## CLÍNICA

Clásicamente en las clases de infectología se la denomina con una tetrada abreviada: “*enfermedad febril de ictericia-hemorrágica intensa con vómito negro y bradicardia*”.

Pueden presentarse formas asintomáticas e inespecíficas, leves y graves que son ictericas y hemorrágicas. Existe un gráfico conocido como el iceberg de la fiebre amarilla donde la base son las formas

## DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA EN LAS AMERICAS DE CASOS Y MUERTES EN 5 AÑOS





sintomáticas, el segundo peldaño lo constituyen estados febriles inespecíficos, los febriles con ictericia el tercer peldaño y las formas febriles ictericas hemorrágicas la cúspide, siendo esta la mas grave, rica semiológicamente y con letalidad que puede ser hasta el 70 % (68 % en Colombia por ej.).

La evolución comprende tres estadios clínicos muy notorios: infección, remisión y de intoxicación.

El periodo de **infección o de incubación** aparece luego de la picadura del mosquito infectado (puede inocular aproximadamente 1000 partículas virales) (3), dura de 3 a 6 días en el que aparece fiebre elevada 39 o mas °C), escalofríos, náuseas, mareos, cefalea, algias diversas en nuca, occipucio, espalda, lumbar, piernas, congestión facial y conjuntival a veces con bradicardia que es el famoso **signo de Faget**, hay leucopenia con neutropenia, trombocitopenia, albuminuria, elevación de las transaminasas y una altísima viremia. Puede durar de 3 a 6 días.

En el **periodo de remisión** los síntomas febriles y algias ceden y engañosamente el paciente se siente mejor, dura entre 2 horas y 2 días, —situación muy similar al dengue por aquella famosa curva febril en camello, en las formas leves el paciente inicia un **periodo de recuperación** que dura de 2 a 4 semanas. Persiste una viremia residual escasa pero peligrosa y detectable. En los casos severos hay manifestaciones hemorrágicas persistentes como el sangrado de las zonas de venopunción u otras espontáneas. Estos periodos son muy bizarros y difíciles de clasificarlas como fiebre amarilla si no existe un nexo epidemiológico sugerente.

El **periodo de intoxicación** aparece en el 15 a 25 % de los casos con **ictericia** franca, epistaxis, hemorragia gingival, hematemesis — el famosos **vómito negro** —, melena, oligoanuria, falla renal progresiva. En una palabra el paciente tiene insuficiencia hepática y

renal concomitante con elevación de los marcadores hepáticos y renal, GPT, GOT, urea, creatinina, disminución del tiempo de protrombina, el paciente puede desarrollar hemorragias graves, CID, choque, muerte. La letalidad es variable pero puede llegar al 50 %.

El periodo de transmisibilidad de la sangre del paciente para el mosquito es de horas antes del inicio de los síntomas hasta 3 a 5 días de la enfermedad instalada (1) (periodo en el que es útil el mosquitero). El mosquito es capaz de transmitir el virus a otros humanos en los siguientes 9 a 12 días de haber succionado la sangre infectada.

Desde el comienzo de un caso hasta la aparición de otro caso-nexo- dependiente del mismo es de 12 a 18 días más o menos.

## LABORATORIO

### A- Pruebas de diagnóstico diferencial con otras afecciones febriles ictericas y hemorrágicas:

Hepatitis A,B,C: IgM, IgG, anti VHA, HBsAg, IgM anti HBc, HBe, anti VHC, anti VHD.

Leptospirosis: macro aglutinación

Dengue: IgM (MAC ELISA para captura), IgG, RCP, cultivo viral

Sepsis: Hemocultivos 3 tomas en periodos febriles

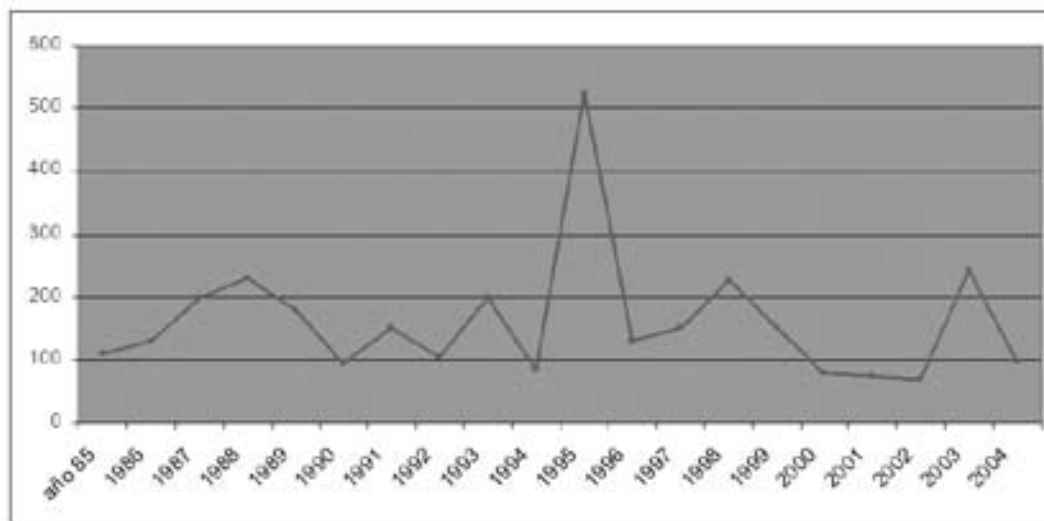
Hantavirus si el paciente procede de zonas endémicas

Paludismo: gota gruesa

Pedir en todo caso aunque el laboratorio no puede responder (lo que significa que se pensó en ellos): Fiebres hemorrágicas americanas (Junin, Guanarito, Mapuche) si el paciente procede de zonas endémicas (Argentina, Venezuela, Bolivia)

Encefalitis Japonesa en pacientes procedentes de

## BROTOS DE FIEBRE AMARILLA SELVATICA EN AMERICA DEL SUR



Japón con cuadros encefalíticos (no hay reactivos)

**Pruebas generales y sus alteraciones mas frecuentes:**

- 1- Hemograma inicialmente sin anemia pero aparece pos-hemorrágica, evolutiva y muy dinámica
- 2- Leucopenia con neutropenia
- 3- Plaquetopenia
- 4- Disminución del tiempo de protrombina
- 5- A veces leucocitosis en presencia de infección secundaria
- 6- Elevación de GPT y GOT, Bb total a expensas de la directa
- 7- Elevación de urea y creatinina

## CRITERIOS LABORATORIALES DE CONFIRMACIÓN DE CASOS

- 1- Aislamiento viral
- 2- RCP positiva
- 3- IgM positiva específica para fiebre amarilla
- 4- IgG elevada en control de sueros pareados comparados con 2 semanas de extracción del paciente.
- 5- Anatomía patológica con lesiones histopatológicas (cuerpos de Councilman, necrosis, etc.) compatibles con fiebre amarilla
- 6- Detección de antígenos virales de fiebre amarilla por métodos inmunohistoquímicos por estudio de anatomía patológica

### DIAS RECOMENDADOS PARA LA EXTRACCIÓN DE SANGRE PARA RESULTADO EXITOSO:

*Aislamiento viral:* de sangre extraída en los 5 primeros días de síntomas (generalmente fiebre).

*RCP* (reacción de cadena de polimerasa): primeros 5 días de la enfermedad.

*IgM:* a partir del séptimo día de la enfermedad.

*IgG:* después de 7 y 21 días para controles pareados de resultados.

### CRITERIOS PARA CONFIRMACIÓN DE CASOS:

**Caso sospechoso:** “toda persona con enfermedad caracterizada por fiebre de comienzo brusco seguida de ictericia en las dos semanas posteriores al inicio de los síntomas, y uno de los siguientes síntomas: 1) sangrado por la nariz, las encías, la piel o el tracto digestivo, o 2) muerte dentro del período de tres semanas a partir del inicio de los síntomas.”

**Caso confirmado:** “todo caso sospechoso que haya sido confirmado por laboratorio o presente

*nexo epidemiológico con un caso confirmado por el laboratorio”.*

**Brote:** “presencia de por lo menos un caso confirmado”.

## MANEJO Y TRATAMIENTO

El tratamiento es sintomático, de hecho no existe tratamiento específico tales como en gripe, VIH o herpes.

**Casos leves:** si se detectan internar e intensificar estudios serológicos o aislamiento viral y observancia de aparición de signos de alerta como ictericia o falla renal y/o hemorragias. Implementación en el entorno familiar y vecindario (aún como caso sospechoso o probable) de medidas tales como fumigación e inmunización de bloqueo más combate del vector (adultos, larvas y huevos).

Atención de signos de deterioro porque los mismos se instalan muy rápidamente.

### Casos graves (ictéricos con falla renal y/o trastornos hemorrágicos):

- 1- Interacción en sala con preferencia de cuidados intermedios, a criterio del médico a UTI.
- 2- Hidratación y electrolitos cuidadosos, previendo restricción según diuresis y distrés respiratorio
- 3- Prevención cuidadosa de hipoglicemia
- 4- Asistencia respiratoria mecánica según evolución bajo sedación con administración de oxígeno en permanencia
- 5- Manitol y anticonvulsivantes en edema cerebral
- 6- Sedación del paciente
- 7- Uso de mosquiteros en los primeros 5 días de la enfermedad
- 8- Sonda nasogástrica en caso de distensión abdominal o hemorragia con dilatación gástrica
- 9- Drogas vasoactivas para combatir la hipotensión del choque
- 10- Antibióticos preventivos en caso de infecciones respiratorias hipostáticas
- 11- Transfusión de sangre total o paquete de plaquetas según choque o hemorragias
- 12- Hemostasia de las zonas de hemorragia por venopunción o abordamientos necesarios
- 13- Control estricto de diuresis
- 14- Diuréticos o hemodiálisis según evolución de la falla renal
- 15- No tiene tratamiento específico, se ha preconizado la riba virina como en otras virosis sin posibilidades de éxito, inexistencia en el mercado y con numerosos efectos colaterales.

## **MEDIDAS DE PREVENCIÓN, INTERVENCIÓN y VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA:**

### **A) A favor de la población humana:**

1. Inmunización masiva de la población en riesgo (100 %) (responsabilidad gubernamental)
  - a) Expuestos directos
  - b) Zonas de focos de brotes
  - c) Zonas de endemia selváticas
2. Evitar el ingreso selvático de humanos no inmunizados. (responsabilidad personal).
3. Igual conducta con vacunados con menos de 10 días de vacunación (responsabilidad personal).
4. Uso de ropas largas, repelentes y mosquiteros en forma permanente (responsabilidad personal).
5. Tela metálica protectora de aberturas como ventanales y puertas (responsabilidad personal).
6. Educación intensiva de la población con probable exposición (cazadores furtivos, agricultores, turistas, ecoturistas, veterinarios, ingenieros, agrónomos, visitantes, etc.) para la vacunación. (responsable gubernamental, municipal, ONG, personal) <sup>(1)</sup>.

### **B) En contra de vector**

1. Rociamiento intensivo para combatir las formas adultas de mosquitos durante semanas hasta que solo persistan formas ovo larvianas (tarea gubernativa).
2. Combate inmisericorde de los presuntos, posibles o supuestos criaderos de huevos o larvas hasta su eliminación final para evitar nuevas generaciones de mosquitos (contraparte municipal y sobretodo comunitaria). Disminuir el índice de infestación a 1 % o menos inclusive, es la piedra angular de eliminar dengue y fiebre amarilla. (responsabilidad comunitaria) .
3. Determinación periódica del índice de infestación aérea, por las propias comisiones vecinales que pueden ser capacitadas para el mismo. (responsabilidad conjunta).
4. Control de la circulación viral en simios selváticos a través de captura directa u observancia de la mortalidad de monos con estudios necrópsicos de los mismos o por lo menos de material hepático. (responsabilidad del gobierno u ONG ambientalistas).

**C) Biopsias hepáticas y necropsias** compulsivas en pacientes febriles ictericos con sospecha de fiebre amarilla, basadas en el Código Sanitario para esclarecer con rigor científico y confirmación de los casos sospechosos y probables de fiebre amarilla (responsabilidad gubernamental conjunta con profesionales

sanitarios y legistas).

Básicamente el control de la fiebre amarilla es totalmente complementario con el del dengue lo que se consigue manteniendo los niveles de infestación del Aedes por debajo o igual a 1 %, con la adición de que la fiebre amarilla posee una vacuna preventiva pero no exenta de efectos colaterales y limitaciones relativas pero limitaciones al fin.

La implementación de ambas estrategias asegura un logro sanitario posible.

### **ALGUNAS CONSIDERACIONES SOBRE LA VACUNA CONTRA LA FIEBRE AMARILLA:**

Es una vacuna de virus vivos atenuados. Se la considera segura y eficaz (4) más de 60 años de uso. Inmunidad duradera tal vez toda la vida. Desarrollada Por Max Theiler a fines de los años 30 del siglo pasado en los laboratorios de la Fundación Rockefeller, tiene su origen en la cepa origina 17D <sup>(1,4)</sup>.

#### **CARACTERISTICAS:**

Liofilizada y termoestable, obtenidos de huevos embrionados de pollos, requieren de un paciente proceso de 9 meses para la obtención final a partir el pedido normal.

Se aplica por vía subcutánea en una sola dosis de 0,5 mL en la parte superior del brazo derecho o izquierdo. Se puede aplicar también por vía intramuscular pero nunca por vía intravenosa <sup>(4)</sup> Se ha demostrado una eficacia superior a los 90 %.

### **CONTRAINDICACIONES DE LA VACUNA:**

- 1- Personas afectas de síndrome febril agudo con compromiso del estado de salud.
- 2- Alérgicos al huevo de gallinas o sus derivados.
- 3- Alérgicos a la neomicina.
- 4- Inmunodeprimidos por cáncer, linfomas, leucemias, sida, etc.
- 5- Uso crónico de corticosteroides e inmunosupresores en reumáticos, etc.
- 6- Timectomizados o afectados de enfermedad del timo.
- 7- Menores de 6 meses.
- 8- Mujeres embarazadas <sup>(4)</sup> sobretodo primer trimestre <sup>(1)</sup>.

### **REACCIONES ADVERSAS:**

**Leves:** dolor en el sitio de inyección, fiebre, cefalea, congestión conjuntival, artralgias y mialgias, inapetencia. El tratamiento es sintomático: reposo, baños para la fiebre, reposo y dipirona tal vez pero no paracetamol por su potencial hepatotóxico <sup>(10) (11)</sup>.

**Graves:** Hipersensibilidad en menores de 9 me-

ses provocando *encefalitis pos vacunal* <sup>(9)</sup>.

Enfermedad multisistémica denominada *viscerotrópica* <sup>(8)</sup> que tiene mayor probabilidad de aparecer en mayores de 60 años, es un síndrome con las mismas características de la enfermedad natural con relativa gravedad y una letalidad mínima.

#### PRECAUCIONES:

Pueden aplicarse pacientes POVIH (portadores de VIH) es asintomáticos.

Pueden aplicarse menores de 1 año en situaciones excepcionales <sup>(1)</sup>.

Se recomienda no aplicar a mujeres embarazadas “por razones teóricas” <sup>(4)</sup>.

En mayores de 60 años en regiones enzoóticas se debe evaluar en forma individual. <sup>(4)</sup>

#### INCOMPATIBILIDAD DE LA VACUNA CON OTRAS

Prácticamente es compatible con todas las vacunas de virus avivo atenuados como anti sarampionosa, rubéola y paperas, pero se sugiere un intervalo de 4 semanas con el de cólera y fiebre tifoidea. La única vacuna que no se debe administrar simultáneamente es la del cólera (4).

No se recomienda la revacunación antes de los 10 años.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1- Abram S. Berenson, Editor. Informe oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública. OPS. Manual para el control de las enfermedades transmisibles. Publicación científica N° 564, 16ª Edición,
- 2- Krugman, Ward, Katz. Enfermedades infecciosas. Sexta Edición. Interamericana.
- 3- COMITE DE INFECCIONES EMERGENTES. **Fiebre amarilla**. *Rev. chil. infectol.*, 2001, vol.18, no.1, p.64-68.
- 4- Control de la fiebre amarilla. Guía práctica. OPS. 2005.
- 5- Documento de la Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud de la Nación (República Argentina). Riesgo de transmisión de fiebre amarilla en Brasil (actualización). Fecha de alerta: 10-01-08. Semana epidemiológica 02-2008.
- 6- Toledo Curbelo, Gabriel José. La otra historia de la fiebre amarilla en Cuba. 1492-1909. Historia de la medicina. Formato PDF. Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas “10 de Octubre”. Departamento de Salud. 27-04-2000.
- 7- Neyra J. La fiebre amarilla su pasado en el Perú, revisión histórica. En: Imágenes históricas de la medicina Peruana. Neyra J. Lima: Fondo Editorial UNMSM; 1997. p. 195-203.
- 8- Kitchner S. Viscerotropic and neurotropic disease following vaccination with de yellow fever 17D. *Vaccine* 2004; 22: 2103-5
- 9- WHO “Global Advisory Committee on Vaccine Safety (2-3 December 2004)”. *Wkly Epidemiol Rec*: 2005 jan 7; 80(1); 3-7.
- 10- Alonso Llamazares, A. Reacciones adversas a paracetamol. Hospital Universitario San Carlos. Madrid. España.
- 11- Barreda P. El mal uso del paracetamol: riesgo de una grave intoxicación. [online]. Disponible en : URL: [http://www.pediatral/intoxi\\_paracetamol.htm](http://www.pediatral/intoxi_paracetamol.htm)
- 12- Vasconcellos. Conferencia en Hotel “Villa Morra Suites” 21-02-08.

## Artículo de Interés

# *La relación médico paciente. Nuevas perspec- tivas.*

## *Medic patient relation. New perspective.*

***Dr. Rodrigo Ramalho<sup>1</sup>***

La relación médico paciente es una relación interpersonal con connotaciones científicas, éticas, filosóficas y sociológicas de tipo profesional que sirve de base a la gestión de salud<sup>1</sup>.

Dentro del marco de la asistencia sanitaria institucional, esta relación es el pilar sobre el que descansa el nivel de satisfacción de la atención y es sólo tras alcanzarla que se puede obtener la satisfacción global con el ámbito organizativo de la atención<sup>2</sup>.

Es la piedra angular del cuidado médico<sup>3, 4, 5</sup>, y eje central del modelo organizativo de la asistencia sanitaria institucional<sup>6, 7</sup>.

Se trata además de una relación donde se presta un servicio de alta significación, por ser la salud uno de las más preciadas aspiraciones del ser humano<sup>8, 9</sup>.

Ahora bien, para que el médico pueda aplicar sus conocimientos teóricos y técnicos al diagnóstico y tratamiento, es necesario e indispensable establecer un diálogo con el paciente, aún ante el hecho innegable de que en esta relación, como en cualquier relación humana, no es posible la NO COMUNICACIÓN<sup>10, 11, 12, 13</sup>, o sea, una en la que por ejemplo el “habla” no se da sólo a través de la palabra<sup>14</sup>, y en la que la duración del tiempo en la que se desarrolla no debería ser necesariamente una variante limitante para la misma<sup>15</sup>.

El tratamiento de una enfermedad puede ser enteramente impersonal; pero el cuidado de un paciente debe ser completamente personal<sup>16</sup>, y por ende de naturaleza multidimensional<sup>17, 18</sup>.

A pesar de su importancia, existen varias condiciones interrelacionadas que han repercutido negativamente en ella.

El desarrollo tecnológico ha distorsionado el ejercicio de la medicina con la falsa idea de que los nuevos recursos diagnósticos y terapéuticos pueden sustituir el método clínico<sup>1, 19</sup>. La técnica sola nunca podrá penetrar hasta la profunda raíz de ese ser misterioso llamado ser humano, que tiene necesidades que ni la técnica ni la ciencia pueden satisfacer<sup>8, 20</sup>.

Las interconsultas con médicos especializados, que provoca un sentimiento difuso respecto de la responsabilidad de cada uno en la toma de decisiones e impide al paciente reconocer a un médico como referente, además del hecho que en América Latina subsiste la creencia arraigada de que la población

---

1) Médico Residente. Cátedra de Psiquiatría  
Hospital de Clínicas. FCM – UNA

que demanda los servicios asistenciales no posee las aptitudes necesarias para participar en la toma de decisiones referidas a su salud<sup>21</sup>.

Al constituirse el modelo hegemónico biológico, que se centra cada vez más en la enfermedad, medios diagnósticos y terapéuticos, que en el mismo paciente, la distancia entre el paciente y su familia y el médico se incrementa, el paciente sabe cada vez menos y debe confiar cada vez menos en sí mismo mientras que el médico cada vez cuenta con más datos, con mejores medios diagnósticos y terapéuticos, incrementando su capacidad de decisión<sup>16</sup>.

Pero al ingresar en la edad moderna el espíritu social van surgiendo alternativas intelectuales basadas en la horizontalidad y la democracia, en este sentido, la bioética, en tanto disciplina contemporánea, ha evolucionado desde el paternalismo médico (que omitía a la familia, a la sociedad y al Estado) hacia enfoques más abarcativos de la relación médico-paciente<sup>21</sup>.

Dentro de este cambio de mentalidad surge la noción de *autonomía*, una nueva visión del paciente, ahora con capacidades “pese a estar enfermo”, lo que genera un nuevo modelo de relación asistencial donde el paciente tiene un rol protagónico<sup>22</sup>, en el que se reconoce su derecho a gestionar su cuerpo, su vida y también su intimidad<sup>23, 24</sup>.

El concepto de autonomía constituye el reconocimiento a la dignidad de la persona humana y a su capacidad para obrar por propia determinación<sup>25</sup>.

Aunque si bien el reconocimiento de este principio cuestiona y limita el actuar a través del modelo paternalista, no implica una negación de la autonomía del médico, o que la autonomía del paciente no tenga límites, y se debe tener en cuenta además que de la misma forma que el rol protagónico de los pacientes no disgusta a todos los profesionales, tampoco gusta a todos los pacientes<sup>22, 26</sup>.

En esta perspectiva, la autonomía se caracteriza como relacional y relativa<sup>27</sup>. La comunicación en el encuentro será influenciada por ambas partes en mutua influencia<sup>28</sup>.

Lo principal de esta mentalidad es el ya no ver al paciente sólo desde una mirada anatómico - funcional, sino también social, espiritual; es decir, desde el desarrollo de lo humano, legitimarlo como sujeto de derechos, de promover en los pacientes la puesta en marcha de sus capacidades humanas<sup>29</sup>.

El paciente debe participar activamente, los profesionales deben facilitar al paciente el conocimiento del pronóstico, riesgos, alternativas terapéuticas y precauciones a través de información clara, sencilla y comprensible, ayudándolo a participar activamente en cada una de las fases de su enfermedad: etiología, evolución, tratamiento y expectativas de los procesos,

pudiendo así decidir con conocimiento de causa<sup>30</sup>.

El médico debe aprender que los dramas morales son tan reales como los fenómenos físicos y su importancia incluso es mucho mayor<sup>16</sup>, que mantener familiaridad con el paciente no se relaciona con ineficiencia<sup>31</sup>, y que incluso recuperar el aspecto humanístico de la medicina colocaría al médico en una mejor posición para la toma de decisiones que generan problemas éticos complejos<sup>32</sup>.

La relación con el paciente ha de basarse en el respeto mutuo y en el reconocimiento de las ventajas que para ambos supone trabajar de forma colaborativa, ambos deben aceptar la incertidumbre que siempre acompaña la traducción de los resultados de las investigaciones a la realidad clínica de un paciente concreto<sup>30</sup>.

Jamás pudiera ser una relación a través de aparatos, porque tiene que desarrollarse en un contexto humano<sup>1</sup>.

El tratamiento médico es, en rigor, por su esencia misma, un acto social, sometido a ordenamientos, legales y ejecutado dentro de los grupos sociales a los que el enfermo pertenezca, familia, profesión y amigos<sup>33</sup>. El acto de demostrar sincera preocupación por y sobre el paciente podría no ser solo un anexo al tratamiento biomédico, sino una intervención biomédica en sí<sup>34</sup>.

Desde un punto de vista académico, esta noción nos lleva principalmente a resaltar la enseñanza de la valoración de otros resultados del acto clínico diferentes a los meramente objetivos y biomédicos: aquellos que son considerados por los propios pacientes también como de valor, una enseñanza que tendría en cuenta que el paciente ocupa realmente un lugar central, donde lo humano dejaría de tener una prioridad meramente secundaria<sup>35</sup>.

La educación médica tiene que destacar la importancia de la relación médico-paciente como cimiento de la práctica clínica. Sólo así, a partir de la solidez de esa relación, puede cultivarse la confianza en los procedimientos y tratamientos médicos y plantearse el asesoramiento con fundamento científico sobre otras prácticas, cuando estas conlleven el riesgo de interferir la eficacia de un tratamiento o de perjudicar la salud.<sup>36</sup>

No se trata de psicologizar al médico, ni de prepararle para el ejercicio de la psiquiatría, sino de otorgarle una herramienta en el abordaje y comprensión de la dimensión psicológica y social del enfermo, una clínica que incluya el estudio del ser humano en esa su dimensión del ser, que le permita desarrollar destrezas específicas, integrarlas al resto de sus conocimientos de la dimensión biológica y desde ahí comprender al paciente, atendiendo a aquellos con-

ceptos y prácticas que le permiten al médico extraer datos útiles para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de su paciente<sup>37</sup>.

En este contexto, el enfoque de las habilidades de comunicación se representa en una posición fundamental y central como elemento de la formación médica<sup>38</sup>.

## REFERENCIAS

- Rodríguez Silva, H. La relación médico-paciente. *Rev Cubana Salud Pública*, oct.-dic. 2006, vol.32, no.4, p.0-0. ISSN 0864-3466
- Serrano-del Rosal, R. Loriente-Arín, N. La anatomía de la satisfacción del paciente. *Salud pública Méx*, Abr 2008, vol.50, no.2, p.162-172
- Lynch, D. et al.. The Patient-Physician Relationship and Medical Utilization. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2007; 9(4): 266-270
- Ngaire, K. Buetow, S., Mainous, G.. Physician-Patient Relationship and Medication Compliance: A Primary Care Investigation. *Ann Fam Med*. 2004 September; 2(5): 455-461
- Stewart. Reflections on the doctor-patient relationship: from evidence and experience. *Br J Gen Pract*. 2005 October 1; 55(519): 793-801.
- Ortiz-Pommier, A. Conflicto de intereses en la relación clínica. *Rev. chil. neuro-psiquiatr.*, Ene 2004, vol.42, no.1, p.29-36
- Girón, M. et al. Calidad de la relación médico paciente y resultados de los encuentros clínicos en atención primaria de Alicante: un estudio con grupos focales. *Rev. Esp. Salud Publica*, Oct 2002, vol.76, no.5, p.561-575
- Cicili, A. Vidaillet, E. Carnot, J. La relación médico-paciente en el Sistema Nacional de Salud. [http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol19\\_6\\_03/mgi06603.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol19_6_03/mgi06603.htm)
- K E Kearley, G K Freeman, A Heath An exploration of the value of the personal doctor-patient relationship in general practice. *Br J Gen Pract*. 2001 September; 51(470): 712-718
- Braghetto, M. Baronti, C. Relación paciente-médico. Una alianza que fomenta la calidad. *Rev. Chilena de Cirugía*. Vol 59 - N° 5, Octubre 2007; págs. 385-392
- Malterud, K., Hollnagel, H. The Doctor Who Cried: A Qualitative Study About the Doctor's Vulnerability. *Ann Fam Med*. 2005 July; 3(4): 348-352.
- Lings, P. et al. The doctor-patient relationship in US primary care. *J R Soc Med*. 2003 April; 96(4): 180-184
- Consultation, collaboration, communication ... and conciliation. Morrison, L. Gillies, M. *Br J Gen Pract*. 2004 August 1; 54(505): 636-637
- Manitta, G. EL MALESTAR EN LA RELACIÓN MÉDICO- PACIENTE. *Acta bioeth.*, 2005, vol.11, no.1, p.85-94
- Braddock, C., Snyder, L. The Doctor Will See You Shortly: The Ethical Significance of Time for the Patient-Physician Relationship. *J Gen Intern Med*. 2005 November; 20(11): 1057-1062
- Carrera, J. Evolución de la relación medico paciente. *Monografias.com*. <http://www.monografias.com/trabajos16/medico-paciente/medico-paciente.shtml?monosearch>
- Lynch, D. et al. The Patient-Physician Relationship and Medical Utilization. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2007; 9(4): 266-270
- Boutin-Foster, C., Charlson, M. Problematic Resident-patient Relationships: The Patient's Perspective. *J Gen Intern Med*. 2001 November; 16(11): 750-754
- Giménez Mas, J. A. La profesión médica hoy: nueva llamada de la tradición hipocrática. *Medifam*, Nov 2002, vol.12, no.9, p.49-58
- Marsiglia, I. Impacto de la tecnología médica sobre la historia clínica y la relación médico-paciente. *Gac Méd Caracas*, set. 2006, vol.114, no.3, p.183-189. ISSN 0367-4762.
- Bascunan, M. Cambios en la relación médico-paciente y nivel de satisfacción de los médicos. *Rev. méd. Chile*, ene. 2005, vol.133, no.1, p.11-16. ISSN 0034-9887.
- Sorokin, P. Relación intersubjetiva médico-paciente: en defensa propia. *Bioética & Derecho*. <http://www.bioetica.org/bioetica/ensciones11.htm>
- Iraburu, M., Chamorro, J. and Pedro, M.T. de Conocimientos, comportamientos y opiniones de los profesionales sanitarios de un hospital en relación a la confidencialidad. *Anales Sis San Navarra*, Dic 2006, vol.29, no.3, p.357-366
- Iraburu, M. Confidencialidad e intimidad. *Anales Sis San Navarra*, 2006, vol.29, suppl.3, p.49-59
- Falasco, M. Relación médico-paciente: Jerarquización de la autonomía del paciente. *Acta Bioquím. Clín. Latinoam.*, mar./jun. 2005, vol.39, no.2, p.253-254. ISSN 0325-2957.
- Stevenson, F. Kerr, C. Murray, E. Information from the Internet and the doctor-patient relationship: the patient perspective – a qualitative study. *BMC Fam Pract*. 2007; 8: 47. Published online 2007 August 16
- Camargo JR., K. Autonomía del paciente en el proceso terapéutico como valor para la salud. *Interface (Botucatu)*, jan./abr. 2007, vol.11, no.21, p.65-78. ISSN 1414-3283. Abstract
- Street, R. et al. Beliefs About Control in the Physician-patient Relationship: Effect on Communication in Medical Encounters. *J Gen Intern Med*. 2003 August; 18(8): 609-616
- Jaramillo, L. Pinilla, C. Duque, M. Percepción del paciente y su relación comunicativa con el personal



- de la salud en el servicio de agudos del Hospital de Caldas. Manizales (Colombia). *Index Enferm.* [online]. 2004, vol. 13, no. 46, pp. 29-33. [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1132-12962004000200006&lng=pt&nrm=iso](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-12962004000200006&lng=pt&nrm=iso). ISSN 1132-1296.
30. González, A. Fistera.com. Atención primaria en la red. El médico y el paciente en los próximos años.
  31. Lea Jabaaij, Thijs Fassaert, Sandra van Dulmen, Arno Timmermans, Gerrit A van Essen, and François Schellevis. *BMC Fam Pract.* 2008; 9: 51. Published online 2008 September 24
  32. Colt, Henri. Autonomía e identidad práctica: Pilares de la conducta ética de los médicos. *Medicina (B. Aires)*, Feb 2006, vol.66, no.1, p.75-80
  33. Zea, F. Fundamentos de la relación médico-paciente. *Rev Colomb Cardiol* 1998; 6: 263-73.
  34. Adler, H. The Sociophysiology of Caring in the Doctor-patient Relationship.. *J Gen Intern Med.* 2002 November; 17(11): 883-890.
  35. Ruiz, R. Relación médico-paciente: desafíos para la formación de profesionales de la salud. *Interface - Comunicação, Saúde, Educação* ISSN 1414-3283 (Botucatu) v.11 n.23 Botucatu set./dez. 2007
  36. Franco, J. a. and Pecci, C. La relación médico-paciente, la medicina científica y las terapias alternativas. *Medicina (B. Aires)*, Abr 2003, vol.63, no.2, p.111-118
  37. Hernandez, G. Lo psicológico en los estudios médicos una evaluación del nuevo programa de psiquiatría en los estudios médicos de pregrado. *RFM*, jun. 2006, vol.29, no.1, p.5-11. ISSN 0798-0469.
  38. Filho, J. Relação médico-paciente: a essência perdida. *Interface (Botucatu)*, Dez 2007, vol.11, no.23, p.631-633.

**Temas Varios**

## *Normas de publicación*

Para presentación de **TESIS, MONOGRAFIAS y TRABAJOS ORIGINALES**

1. Tres copias del artículo en papel tamaño carta, letra tipo arial, 10 (M. Word), espacio simple, más un diskette del trabajo. Los trabajos que no reúnan estas condiciones básicas, serán rechazados en Secretaría de la Editorial.
2. En página de título, debe ir el nombre, cargo y cátedra del autor y sus coautores. Ej:  
Dr. XXXXX, Jefe de Sala  
Cátedra xxxxxxxxxxxxxxxx  
Hospital de Clínicas- FCM-UNA
3. Título y Resumen del trabajo, en Español e Inglés.
4. Texto del Artículo:
  - INTRODUCCIÓN
  - MATERIAL Y METODOS
  - RESULTADOS
  - DISCUSIÓN
  - CONCLUSIONES
5. Cuadros, gráficos, leyendas de las figuras.
6. Colocar número de páginas en la parte superior derecha.
7. Citar Referencias, cuadros y figuras consecutivamente y conforme aparezcan en el texto, los gráficos, figuras, fotos deben ir insertados dentro del texto, nunca después de la Bibliografía, pues esta marca el final del trabajo.
8. Referencias Bibliográficas, según NORMAS DE VANCOUVER.
9. Para su publicación en la revista ANALES los trabajos se deben presentar en un máximo de 10 (diez) páginas.
10. Para presentar los trabajos en Secretaría de EFACIM-ANALES, favor verificar si reúnen todos los requisitos arriba mencionados, caso contrario, no será recepcionado.
11. Una vez aprobado el trabajo, es enviado por la Editorial para una revisión por parte del autor, si hubiere segundas o terceras correcciones, **éstas serán facturadas al autor** como trabajos adicionales de la Editorial.
12. Si el trabajo es nuevamente remitido al autor para correcciones: Modificar y entregar en el plazo establecido, caso contrario, favor comunicar a la Editorial que el trabajo será retirado de la edición.
13. Una vez recepcionado el trabajo en oficinas de EFACIM/ ANALES y aceptado por Miembros del Consejo de Redacción y los Revisores, el autor podrá solicitar una copia impresa o en diskette, (si hubiere necesidad) previa nota a la Directora y con la aprobación de la misma, será factible retirar el trabajo.

**EL CONSEJO DE REDACCIÓN  
EFACIM - ANALES - FCM (UNA)**

## Temas Varios

# Normas de Vancouver

## *Enunciados adicionales de Comité Internacional de Editores de Publicaciones Médicas*

### Comité Internacional de Publicaciones Médicas (Journals)

---

En el número del 15 de enero publicamos la edición de 1997 de los «Requisitos uniformes para los trabajos enviados a las publicaciones biomédicas» (Can Med Assoc J 1997; 156;270-7), por el Comité Internacional de Editores de Publicaciones Médicas. Al considerar los requerimientos para los trabajos, el comité debió tener en cuenta otros aspectos relacionados con la publicación (por ejemplo, ética). Algunos de estos aspectos fueron cubiertos en los requerimientos uniformes. Otros son analizados en normas complementarias que son reimpresas en este artículo.

### Definición de una publicación revisada por pares

---

Una publicación revisada por pares es aquella en la que la mayoría de los artículos que son publicados son enviados para su revisión a expertos que no integran el equipo editorial. Debido a que el número y tipo de trabajos sometidos a revisión, el número de revisores, los procedimientos de revisión y el uso que se da a las opiniones de los revisores puede variar, cada publicación debe hacer conocer sus políticas a los autores para beneficio de los lectores y autores potenciales.

### Integridad y libertad editorial

---

Los propietarios y los editores de las publicaciones médicas tienen meta en común - la publicación de material confiable y comprensible - realizado con el debido respeto a los costos y fines perseguidos por la publicación. Sin embargo, las funciones desempeñadas por los propietarios y los editores son diferentes. Los propietarios tienen derecho de designar y revelar a los editores y de tomar decisiones comerciales importantes, con las cuales los editores deben estar comprometidos en el mayor grado posible.

Los editores deben tener autoridad total para determinar el contenido editorial de la publicación. Este concepto de libertad editorial debe ser defendido por los editores hasta el punto de poner en juego su puesto. Para asegurar esta libertad en la práctica, el editor debe tener acceso directo al propietario, no a sus delegados.

Los editores de publicaciones médicas deben poseer un contrato que defina claramente sus derechos y obligaciones, además de las condiciones generales para la designación de su cargo y que definan los mecanismos para resolver conflictos.

Un consejo Editorial puede ser de utilidad al Editor a los fines de establecer y mantener las políticas editoriales. Todos los editores y organizaciones de editores tienen la obligación de apoyar el concepto de libertad editorial y de llamar la atención sobre las transgresiones más importantes a dicha libertad a nivel de la comunidad médica internacional.

### Conflictos de intereses

Existen conflictos de intereses para un trabajo dado cuando uno de los participantes de la revisión entre pares - autor, revisor o editor - tienen nexos con actividades que pudieran influenciar su juicio de forma inapropiada, sea o no que dicho juicio sea afectado de hecho.

Las relaciones financieras con la industria (por ejemplo, a través de cargos, consultorías, posesión de acciones, honorarios, testimonios de experto), ya sea directamente o a través de familiares inmediatos, son los conflictos de intereses considerados más importantes.

Sin embargo, pueden presentarse conflictos por otras razones tales como relaciones personales, competencia académica o pasión intelectual. La confianza pública en el proceso de revisión entre pares y la credibilidad de los artículos dependen en parte de que también se hayan manejado los conflictos de intereses durante la redacción, revisión entre pares y la decisiones editoriales.

Las parcialidades pueden ser identificadas y eliminadas mediante una atención cuidadosa de los métodos científicos y de las conclusiones del trabajo. Las relaciones financieras y sus efectos son más difíciles de detectar que otros conflictos de intereses. Los participantes de la revisión entre pares y de la publicación deben revelar sus conflictos de intereses y la información debe estar disponible para que los demás puedan juzgar por sí mismo.

Dado que los lectores pueden ser menos capaces en detectar estas parcialidades en revisiones y editoriales que en informes de investigaciones originales, muchas publicaciones no aceptan revisiones y editoriales realizados por autores con un conflicto de intereses.

### Autores

Al enviar un original, ya sea un artículo o una carta, los autores son responsables de confesar y revelar los conflictos de intereses financieros o de otro tipo que pudiera haber influido en su trabajo. Deben reconocer en el original todo apoyo financiero que hubiera recibido para el trabajo, así como cualquier conexión personal o financiera relacionada.

### Revisores

Los pares revisores externos deben revelar a los editores cualquier conflicto de intereses que pueda influenciar sus opiniones sobre el trabajo, y deben autodescalificarse para la revisión de ciertos trabajos, si lo consideran apropiado. Los revisores no deben hacer uso de la información del trabajo, antes de su publicación, en pos de intereses

propios.

### Editores y cuerpo editorial

Los editores que toman las decisiones finales sobre originales no deben tener ninguna conexión personal financiera con los temas que vayan a juzgar. Los otros miembros del cuerpo editorial, de participar en las decisiones editoriales, deben entregar a los editores una descripción actualizada de sus intereses financieros (si es que estos pueden estar relacionados con juicios editoriales) y autodescalificarse para tomar cualquier decisión en la que tengan un conflicto de intereses.

Los artículos y cartas publicadas deben incluir una descripción de todo apoyo financiero y de conflictos de intereses que, a juicio del editor, amerite ser conocido por los lectores. El cuerpo editorial no debe hacer uso de los conocimientos obtenidos al trabajar con el original para obtener beneficios personales.

Correcciones, retracciones y «expresiones de preocupación» sobre los hallazgos de la investigación

Inicialmente, los editores debe asumir que el trabajo informado está basado en observaciones honestas. Sin embargo, pueden surgir dos tipos de dificultades.

Primero, se puede identificar errores en artículos publicados que requieran la publicación de una corrección o erratum en una parte del trabajo. Si bien es concebible que un error sea tan serio como para viciar el cuerpo entero del trabajo, es improbable que esto ocurra y debe ser tratado por los editores según el caso. Tal tipo de errores no debe ser confundido con los que surgen del aporte de nueva información científica, en el curso normal de la investigación. Esto último no requiere correcciones.

El segundo tipo de dificultades es el fraude científico. Si surgen dudas sustanciales sobre la honestidad de un trabajo, ya sea enviado o publicado, es responsabilidad del editor asegurarse de que la cuestión sea apropiadamente estudiada (lo que incluye la posibilidad de consultar con los autores)

Sin embargo, no es responsabilidad de los editores realizar una investigación completa o de tomar una determinación. Esa responsabilidad recae en las instituciones donde el trabajo fue realizado o en la que financió el trabajo.

El editor debe ser prontamente informado sobre la decisión final, y si se ha publicado un trabajo fraudulento, la publicación debe publicar una retracción. Si este método de investigación no da una conclusión satisfactoria, el editor puede elegir publicar una expresión de preocupación, con una explicación.

La retracción o la expresión de preocupación, catalogada como tal, debe aparecer en una página numerada de una sección prominente de la publicación, debe aparecer en el índice e incluir en su encabezado el título del artículo original. No debe ser simplemente una carta al editor. Lo ideal es que el primer autor del trabajo sea el mismo en la retracción, aunque en ciertas circunstancias, el editor puede aceptar retracciones de otros responsables. El texto de la retracción debe explicar por qué se retractar el artículo

e incluir una referencia bibliográfica para ello.

No se puede asumir la validez del trabajo previo del autor de un trabajo fraudulento. Los editores pueden pedir a la institución a la que pertenece el autor que le asegure la validez del trabajo previamente publicado en su período o que se retracten. Si esto no se hace así pueden optar por publicar un anuncio en que se aclare que la validez de los trabajos previamente publicados no está asegurada.

## Confidencialidad

La revisión de los trabajos originales debe ser realizada con el debido respecto a la confidencialidad del autor. Al someter sus originales a revisión, el autor confía al editor los resultados de sus trabajos científicos y esfuerzos creativos, de los cuales pueden depender su reputación y carrera. Revelar los detalles de la revisión de un trabajo original puede violar los derechos del autor, a no ser que haya alegatos de deshonestidad o de fraude, no debe ser violada la confidencialidad.

Los editores no deben revelar información de los trabajos originales (su registro, contenido, estado del proceso de revisión, crítica de los revisores o su destino final) a nadie que no sean los propios autores o revisores.

Los editores deben dejar en claro a los revisores que los originales enviados para revisión son comunicaciones privilegiadas y de propiedad privada de los autores. Por lo tanto, los revisores y miembros del cuerpo editorial deben respetar los derechos del autor, no discutiendo el trabajo en público o haciendo uso de sus ideas ante de que el original sea publicado. A los revisores no se les permite realizar copias del original para sus archivos y se les debe prohibir compartirlos con otros, a no ser que tengan permiso del editor. Los editores no deben conservar copias de los originales rechazados.

Hay opiniones divididas sobre si los revisores deben guardar el anonimato o no. Algunos editores requieren que sus revisores firmen los comentarios devueltos a los autores, pero la mayoría requieren que los comentarios del revisor no estén firmados o lo dejan a elección de los revisores. Cuando los comentarios no están firmados, la identidad del revisor no deben ser revelada al autor ni a nadie.

Algunas publicaciones publican los comentarios del revisor junto con el original. No se debe adoptar tal procedimiento, sin el consentimiento del autor y el revisor. No obstante, los comentarios del revisor pueden ser enviados a otros revisores del mismo trabajo y se le puede avisar a los revisores sobre las decisiones del editor.

## Publicaciones médicas y medios públicos

El interés del público por noticias sobre investigación médica ha llevado a los medios de difusión a competir vigorosamente para conseguir dicha información tan rápido como sea posible: Los investigadores e instituciones, a veces promueven la divulgación de las investigaciones, en los medios masivos, antes de que sean divulgados en una publicación científica, mediante la organización de confe-

rencias de prensa o concediendo reportajes.

El público tiene derecho a recibir información médica importante en un plazo razonable de tiempo, y los editores tiene la obligación de aportar lo suyo en este proceso. Sin embargo, los doctores necesitan contar con informes, detallados antes de aconsejar a sus pacientes sobre los resultados de la investigación. Además, los informes de prensa sobre investigación científica, antes de que un trabajo haya sido revisado por pares y completamente publicado, pueden difundir conclusiones inexactas o prematuras.

Los editores pueden encontrar útiles las siguientes recomendaciones para establecer políticas sobre estos temas.

1. Los editores pueden fomentar la transmisión de información médica desde los investigadores, a través de publicaciones realizadas por pares, hacia el público. Esto se puede lograr mediante un acuerdo con los autores de que no publicarán su trabajo mientras el original está siendo considerado o esperando ser publicado; y con los medios de difusión de que no revelarán información antes de que sea publicada en el periódico científico, a cambio de lo cual el periódico cooperará con ellos; para elaborar una información precisa (ver punto 4).
2. Hay muy pocas investigaciones médicas que presenten implicancias clínicas tan importantes y urgentes para la salud pública que requieran ser difundidas antes de la publicación en un periódico médico. Sin embargo, en tal circunstancia excepcional, son las autoridades responsables de la salud pública las que deben tomar la decisión y responsabilidad de difundir la información a los médicos y medios de comunicación. Si el autor y las autoridades competentes desean que se considere un trabajo original, por parte de una publicación se debe consultar al editor antes de cualquier difusión pública. Si el editor acepta la necesidad de una difusión temprana de la información, debe renunciar a sus políticas que limiten la publicidad prepublicación.
3. Las políticas diseñadas para limitar la publicidad previa a la publicación no se aplican a los informes de prensa sobre presentaciones en encuentros médicos o a los resúmenes de dichas reuniones (ver «Publicación redundante o duplicada») en los requerimientos uniformes (Can Med Assoc J 1997; 156:271). Los investigadores que presentan su trabajo en un encuentro científico deben sentirse libres de discutir sus exposiciones con la prensa, pero se les debe desanimar a dar más detalles de los presentados en su exposición.
4. Cuando un artículo esta a punto de ser publicado, los editores pueden ayudar a la prensa a preparar informes precisos mediante información, contestando preguntas, suministrando copias de la publicación o guiando a los periodistas con los

expertos adecuados. Esta ayuda dependerá de la cooperación de los medios en que la historia coincida con la publicación del artículo.

## Publicidad

La mayoría de los periódicos médicos contiene publicidad, lo que da ganancias a sus editores, pero no se debe permitir que la publicidad influya sobre las decisiones editoriales. Los editores deben tener responsabilidad completa en la política de publicidad. Los lectores deben ser capaces de distinguir con facilidad la publicidad del material editorial.

Se debe evitar la yuxtaposición de editoriales y material publicitario sobre un mismo producto o sujeto. No se debe vender publicidad con la condición de que aparezca en el mismo número que un artículo en particular.

Una publicación no debe estar dominada por la publicidad, pero los editores deben tener cuidado de no publicar publicidad de solamente uno o dos laboratorios, ya que los lectores pueden percibir que el editor ha sido influido por esos clientes.

Las publicaciones no deben contener publicidad de productos que se han probado que son dañinos para la salud (por ejemplo, tabaco). Los editores deben asegurarse de que se respeten los estándares de publicidad o desarrollar los propios. Finalmente, deben considerar la publicación de todas las críticas realizadas a la publicidad.

## Suplementos

Los suplementos son colecciones de trabajos que tratan de temas relacionados. Son publicados como un número separado del periódico o una segunda parte de un número regular y son generalmente financiados por fuentes distintas a las del periódico.

Los suplementos pueden cumplir fines muy útiles, como educación, intercambio de información de investigación, facilitar acceso a temas específicos y mejorar la cooperación entre las entidades académicas y las corporaciones. Debido a las fuentes de financiación, el contenido de los suplementos pueden reflejar un sesgo en la elección de temas y puntos de vista.

Los editores deben considerar los siguientes principios:

1. El editor del periódico debe asumir total responsabilidad por las políticas, prácticas y contenido de los suplementos. El editor del periódico debe aprobar la designación de todos los editores del suplemento y reservarse la autoridad a rechazar trabajos.
2. La fuente de financiación para la investigación, encuentros y publicación, deben estar aclaradas y localizadas en un lugar prominente del suplemento, preferiblemente, en cada página. Siempre que sea posible, la financiación debe provenir de más de un patrocinante.
3. La publicidad de los suplementos se guiará por

las mismas políticas que el resto del periódico.

4. Los editores deben permitir que los lectores distingan fácilmente entre las páginas editoriales normales y las del suplemento.
5. No está permitido que la organización patrocinante escriba editoriales.
6. Los editoriales del periódico y del suplemento no deben aceptar favores personales ni compensaciones excesivas por parte de los patrocinantes del suplemento.
7. La publicación secundaria en los suplementos debe estar claramente identificadas, citando el trabajo original al final. Debe evitarse la publicación redundante.

## La función del Correo de Lectores

Todos los periódicos biomédicos deben tener una sección que contenga los comentarios, preguntas y críticas sobre los artículos publicados y donde los autores puedan contestar. General, pero no necesariamente, esta sección puede tomar la forma de un correo de lectores. La falta de tal sección niega a los lectores la posibilidad de responder a un artículo en el mismo medio en que fue originalmente publicado.

## Originales basados en un mismo estudio

Los editores pueden recibir trabajos originales de diferentes autores con interpretaciones encontradas sobre el mismo trabajo. Ellos deben decidir si se realizará la revisión de ambos originales enviados más o menos simultáneamente por diferentes grupos de autores o si se considerará solamente un original mientras que el otro será enviado a otra publicación.

Dejando de lado las cuestiones no resueltas sobre la propiedad de los datos, comentamos aquí que deben hacer los editores cuando se enfrentan al envío de originales que compiten sobre un mismo estudio.

Se consideran dos tipos de envío:

**a) envíos de miembros de un mismo grupo que están en desacuerdo sobre el análisis e interpretación de los datos de su estudio y b) envíos de miembros de un mismo grupo que están en desacuerdo sobre cuales son los hechos y que datos deben ser informados.**

Las siguientes observaciones generales pueden ayudar a los editores a encarar este problema.

### Divergencias en el análisis o interpretación

Normalmente, los periódicos no desean publicar artículos separados de miembros de un mismo grupo que presenten diferencias en el análisis e interpretación de los datos. Si los miembros de un mismo equipo no pueden resolver sus diferencias de interpretación antes de enviar el original deben considerar el envío de un original que contenga múltiples interpretaciones y llamar la atención al editor sobre sus desavenencias para que los revisores se centren en el problema.



Una de las funciones importantes de la revisión por pares es la de evaluar el análisis e interpretación de los autores y sugerir los cambios apropiados en las conclusiones, antes de la publicación. Como alternativa, luego de que la versión discutida haya sido publicada, los editores pueden considerar una carta al editor o un segundo original por parte de los autores en disenso. Los envíos múltiples representan un dilema para el editor.

La publicación de originales encontrados para ventilar la desavenencias entre los autores puede significar una pérdida de espacio y confundir a los lectores. Por otro lado, si los editores publican sabiendo un original escrito solamente por algunos de los colaboradores del equipo, pueden estar negando al resto del equipo sus derechos coautorales.

### **Diferencias entre los métodos o resultados informados.**

A veces, los investigadores difieren en sus opiniones sobre que fue realmente lo realizado u observado u que datos deben ser informados. No se puede esperar que la revisión por pares resuelva este problema. El editor debe declinar cualquier otra consideración de tales envíos múltiples hasta que el problema haya sido resuelto. Más aún, si hay denuncia de deshonestidad o fraude, los editores deben informar a las autoridades competentes.

Los casos descriptos más arriba deben ser diferenciados de las instancias en que autores independientes que no trabajan en forma conjunta envían originales por separado basados en análisis diferentes de datos de conocimientos públicos.

En esta circunstancia, el editor puede considerar que está justificado el envío de múltiples trabajos, y aun pueden haber buenas razones para publicar más de un original, debido a que los diferentes encares analíticos sean complementarios e igualmente válidos.

### **Para citar requerimientos uniformes**

Periódicos de todos el mundo han publicado los «Requerimientos uniformes para trabajos originales enviados a publicaciones biomédicas» y sus declaraciones adjuntas (y muchas páginas de la INTERNET contienen el documento). Para citar la versión más reciente de los requerimientos uniformes, por favor, asegurarse de que sea una versión publicada el 1 de enero de 1997 o después.

## **REQUERIMIENTOS UNIFORMES PARA LOS TRABAJOS ORIGINALES ENVIADOS A LAS PUBLICACIONES BIOMÉDICAS**

### **Comité Internacional de Editores de Publicaciones Médicas**

Es importante recalcar que implican y qué no los requerimientos uniformes para trabajos originales enviados a las publicaciones biomédicas.

**Primero:** Los requerimientos uniformes son instruc-

ciones para los autores sobre cómo preparar sus trabajos originales y no para los editores sobre estilos de publicación (pero muchas publicaciones se han basado en aquellos para definir sus estilos)

**Segundo:** Si los autores preparan sus trabajos originales el estilo especificado en estos requerimientos, los editores de las publicaciones participantes no los devolverán para cambio de estilo antes de considerar su publicación. No obstante, las publicaciones pueden modificar durante el proceso de publicación los trabajos para que se adapten a su estilo.

**Tercero:** Los autores que envíen trabajos a las publicaciones participantes no deben tratar de prepararlos de acuerdo con el estilo de esa publicación, sino seguir estos requerimientos uniformes.

Los autores deben seguir las instrucciones que les dan las publicaciones sobre los temas afines y tipos de trabajos a ser enviados. Por ejemplo, artículos originales, revisiones e informes de casos.

Además, es probable que las instrucciones de la publicación incluyan otros requerimientos particulares a la misma, como por ejemplo, el número de copias a ser enviadas, idiomas aceptados, extensión del artículo y abreviaciones aprobadas. Las publicaciones participantes deberían informar que sus requerimientos están en concordancia con los requerimientos uniformes y su versión publicada.

## **TEMAS A TENER EN CONSIDERACIÓN ANTES DE ENVIAR UN TRABAJO**

### **Publicación redundante o duplicada**

Consiste en la publicación de un artículo o trabajo que coincide en lo esencial con otro ya publicado.

Los lectores de publicaciones periódicas originales se merecen el poder confiar plenamente en que lo que están leyendo es original, a menos que se especifique con claridad que el artículo se vuelve a publicar por voluntad del autor y del director. Los fundamentos para esta postura los encontramos en las leyes internacionales sobre derechos de autor, la ética profesional y el uso rentable de los recursos.

La mayoría de las revistas rechazan artículos sobre trabajos que ya han sido comentados extensamente en un artículo publicado o que forman parte de otro artículo que ya ha sido enviado o admitido para su publicación en cualquier otro medio, ya sea impreso o informático. Esta política no imposibilita a una revista tomar en consideración un trabajo que haya sido rechazado por otra, o el informe completo que sigue a la publicación de otro preliminar, como por ejemplo un resumen o póster presentado en una reunión científica. Tampoco impide a las revistas el tomar en cuenta un trabajo que se haya presentado en una reunión científica pero que no ha sido publicado en su totalidad o del que se está estudiando la publicación en forma de resumen o algún formato similar. Los resúmenes de reuniones programadas no se considerarán



como infracciones a esta regla, pero tales resúmenes no se ampliarán con datos o información adicional o copias de tablas y figuras.

El autor, siempre que envíe un trabajo, deberá elaborar una relación completa para el director, de todas las presentaciones e informes previos que deberían considerarse como publicaciones redundantes o duplicadas de ese trabajo o de alguno que sea muy parecido y poner en conocimiento del director si el trabajo incluye aspectos que hayan sido publicados previamente. Cualquier publicación de esta naturaleza se debería mencionar y se deberían dar las referencias en el nuevo trabajo e incluir copias del material publicado, para ayudar al director a decidir cómo va a tratar el asunto.

Si se intenta hacer una publicación redundante o duplicada o se lleva a cabo sin previa notificación, los autores deben contar con que en la dirección de la revista se tomen las medidas oportunas. Como mínimo, cabe esperar que el trabajo sea rechazado de inmediato. Si el director no fuera consciente de tales infracciones y el artículo ya se hubiera publicado, es bastante probable que se publique una advertencia de publicación redundante o duplicada con o sin el consentimiento del autor.

La publicación preliminar, normalmente por parte de los medios de comunicación social, de información científica contenida en un artículo que ha sido aceptado pero que aún no ha sido publicado, va en contra de la política de numerosas revistas. En contadas ocasiones y sólo mediante previo acuerdo con el director, puede aceptarse la publicación preliminar de datos, por ejemplo, en casos de emergencia para la salud pública.

### Publicación secundaria aceptable

Una segunda publicación en el mismo idioma que la primera o en otro, especialmente si se realiza en otros países, está justificada y puede ser beneficiosa siempre y cuando cumpla las siguientes condiciones:

- Los autores cuentan con el consentimiento de los directores de ambas revistas; el director a cargo de la segunda publicación debe tener una fotocopia, reimpresión o ejemplar de la primera publicación.
- La prioridad de la primera publicación se respetará con un intervalo de al menos una semana entre ambas publicaciones (a menos que sea negociado de otra manera por parte de ambos directores).
- El trabajo para la segunda publicación estará destinado a un grupo distinto de lectores; podría bastar con una versión abreviada.
- La segunda versión reflejará fielmente la información e interpretaciones de la primera.
- En la segunda versión mediante una nota a pie de página se informará, a los lectores, investigadores y centros de documentación, que el artículo ya ha sido publicado en parte o en su totalidad y se hará constar la referencia de la primera publicación.

Para que sea adecuada la nota a pie de página debería decir lo siguiente: «Este artículo está basado en un estudio publicado por primera vez en la revista [título de la revista y referencia completa]».

- El permiso para la segunda publicación debe ser gratuito.

### Protección del derecho a la privacidad del paciente

Las personas tienen el derecho a su intimidad, el cual no deberá infringirse sin su consentimiento informado. Cualquier información que sirva para identificar a los sujetos que hayan participado en una investigación, no podrá publicarse en forma de descripciones, fotografías ni genealogía, a menos que la información sea esencial para los objetivos científicos y el paciente (o su familia o tutor) firme un consentimiento informado. El consentimiento informado para este propósito exige que se muestre el manuscrito a publicar al paciente.

Los detalles que sirvan para identificar a personas se omitirán si no son esenciales, pero la información sobre el paciente nunca se alterará o falsificará con objeto de procurar el anonimato. El anonimato absoluto es difícil de conseguir, por lo que se deberá obtener un consentimiento informado si existe alguna duda. Por ejemplo, tapar la zona de los ojos en las fotografías de los pacientes es una insuficiente para mantener el anonimato.

En las instrucciones de la revista dirigidas a los autores, se deberá incluir el requisito del consentimiento informado. En el artículo publicado deberá constar que existe el consentimiento informado.

### Requerimientos para envío de trabajos

#### Sumario de requerimientos técnicos

- El artículo se mecanografiará a doble espacio en su totalidad.
- Se iniciará una nueva página para cada apartado.
- Se seguirá el siguiente orden: página del título, resumen y palabras clave, texto, agradecimientos, bibliografía, tablas (cada una en una página distinta), y leyendas.
- Las figuras (dibujos o fotos sueltas, sin montar o pegar) no serán superiores a 203 x 254 mm (8 x 10 pulgadas).
- Se incluirán los permisos para reproducir material que haya sido anteriormente publicado o para hacer uso de figuras que pudieran servir para identificar a personas.
- Se enviará el documento de cesión de los derechos de autor y otros documentos que sean necesarios para la publicación.
- Se enviará el número requerido de copias del trabajo.

Se guardará copia de todo el material remitido a una revista.

## Trabajos en disquettes

Para los trabajos que están próximos a ser aceptados para su publicación, algunas revistas piden a los autores que envíen una copia en soporte informático (disquete); se suelen admitir gran variedad de procesadores de texto o archivos ASCII (American Standard Code for Information Interchange).

Cuando se envíe el disquete los autores deberán:

- Asegurarse de incluir una copia impresa en papel de la misma versión del artículo que contiene el disquete.
- Se archivará en el disquete únicamente la versión más reciente del trabajo.
- Se nombrará el fichero de forma clara.
- Se etiquetará el disquete haciendo constar el nombre y formato del fichero y
- Se suministrará información acerca del ordenador y programa utilizados.

Los autores deberán consultar las instrucciones de la revista en lo relativo a formatos aceptados, convenciones para nombrar archivos, número de copias a entregar y cualquier otro aspecto.

## Preparación de los trabajos

El texto de los artículos sobre trabajos experimentales o de observación normalmente, aunque no de forma obligatoria, se dividirá en apartados con los siguientes encabezamientos: Introducción, Métodos, Resultados y Discusión. Se podría dar la necesidad de emplear subtítulos dentro de algunas secciones pertenecientes a artículos de gran extensión con objeto de aclarar su contenido (especialmente en las secciones de Resultados y Discusión). Otro tipo de trabajos, como las revisiones, editoriales e informes sobre casos médicos, es probable que necesiten otro tipo de formato. Los autores deberán consultar las normas de cada revista para más información.

Los artículos se imprimirán o mecanografiarán en papel blanco de calidad, de 216x279 mm (8 1/2 x 11 pulgadas), o UNE A4 (210 x 297 mm), con márgenes de al menos 25 mm (1 pulgada). El papel se imprimirá o mecanografiará sólo por una cara, escribiendo a doble espacio todo el artículo, incluida la página del título, el resumen, el texto, los agradecimientos, la bibliografía, las tablas, y las leyendas. Las páginas se numerarán en orden correlativo, comenzando por la página del título. Se escribirá el número de página en el ángulo superior o inferior derecho.

### Página Inicial

En la página del título constará lo siguiente: a) el título del artículo, que deberá ser conciso pero informativo; b) el nombre de cada autor y autora, con su rango académico más elevado y su centro de trabajo; c) el nombre del departamento e institución a los que el trabajo debe atribuirse; d) renuncias si las hubiera; e) nombre y dirección del autor responsable de la correspondencia sobre el manuscrito; f) el nombre y la dirección del autor al que se debe dirigir cualquier solicitud para nuevas reimpresiones, o una de-

claración de que las reimpresiones no se podrán obtener de los autores; g) apoyos recibidos para la realización del estudio en forma de becas, equipos, fármacos, o todos ellos; y h) un breve encabezamiento o pie en cursiva de no más de 40 caracteres (contando letras y espacios) al pie de la página del título.

### Autoría

Todas las personas que figuren como autores deberán estar cualificadas para ello. Cada autor deberá haber tomado parte en el trabajo de manera suficiente como para responsabilizarse públicamente del contenido.

El reconocimiento de la autoría deberá basarse únicamente en contribuciones sustanciales en cuanto a los siguientes aspectos: a) concepción y diseño, o análisis e interpretación de los datos; b) redacción o elaboración del borrador del artículo, o revisión crítica del contenido intelectual relevante; c) visto bueno definitivo de la versión a publicar. Deben cumplirse todas las condiciones anteriores. El participar sólo en la adquisición de fondos o en la recogida de datos no justifica la autoría. La supervisión general del grupo investigador no es suficiente para figurar como autor. Cualquier parte de un artículo que sea esencial para las conclusiones fundamentales del mismo será responsabilidad de por lo menos uno de los autores.

Los directores de revistas pueden pedir a los autores que especifiquen cual es la aportación de cada uno; esta información puede ser publicada.

Frecuentemente las investigaciones multicéntricas se atribuyen a un autor colectivo. Todos los miembros del equipo que consten como autores, ya sea en el lugar de la autoría debajo del título o en una nota a pie de página, deberán cumplir en su totalidad los criterios arriba indicados para figurar como autores. Los miembros del equipo que no satisfagan estos criterios podrán figurar, con su permiso, en la sección de agradecimientos o en un anexo (consultar el apartado «Agradecimientos»).

El orden en el que aparecen los autores deberá ser una decisión conjunta de los coautores. Debido a que este orden se asigna de diferentes maneras, no se puede inferir su significado con exactitud a menos que sea indicado por su parte. Puede que los autores deseen explicar el orden en el que aparecen en una nota a pie de página. Cuando estén decidiendo sobre el orden, los autores deberán ser conscientes de que muchas revistas limitan el número de autores que figuran en el índice de materias y de que la National Library of Medicine recoge en MEDLINE sólo los 24 primeros autores más el último cuando hay más de 25.

### Resumen y Palabras Clave

La segunda página deberá constar de un resumen (de no más de 150 palabras si no está estructurado o de 250 palabras si está estructurado). En el resumen se harán constar los propósitos del estudio o investigación, procedimientos básicos (selección de los sujetos del estudio o animales de laboratorio; métodos de observación y de análisis), hallazgos más importantes (consignando información

específica o datos y su significación estadística siempre que sea posible) y las conclusiones principales. Deberán destacarse las observaciones y aspectos más novedosos y relevantes del estudio.

Tras el resumen los autores deberán especificar e identificar como tal, de 3 a 10 palabras clave o frases cortas que ayudarán a la hora de indizar el artículo en las bases de datos. Estas palabras claves se podrán publicar con el resumen. Se deberán utilizar los términos del Medical Subject Headings (MeSH) del Index Medicus; si no hubiera términos apropiados disponibles de la lista del MeSH para los recientemente incorporados a la literatura, se podrán utilizar términos o expresiones de uso conocido.

### Introducción

Debe contener el propósito del trabajo y resumir los fundamentos lógicos para la realización del mismo. Sólo se darán las referencias estrictamente oportunas y no incluirá datos o conclusiones del trabajo que se está publicando.

### Métodos

Se hará una clara descripción de la selección de los sujetos que intervienen en la investigación (pacientes o animales de laboratorio, incluyendo los controles). Se identificarán la edad, sexo, y otras características relevantes de las personas que sean objeto de investigación. La definición y relevancia de la raza y la etnia son ambiguas. Los autores deberán ser especialmente cuidadosos a la hora de usar estas categorías.

Se identificarán los métodos, aparatos (reseñar el nombre del fabricante y su dirección entre paréntesis), y los procedimientos utilizados con detalle suficiente como para permitir a otros profesionales reproducir la investigación. Se facilitarán las referencias de los métodos, incluidos los métodos estadísticos (consultar más adelante) y se suministrarán referencias y breves descripciones de los métodos que aunque ya estén publicados no sean muy conocidos; se describirán los métodos nuevos o sustancialmente modificados y se darán las razones para utilizarlos, evaluando sus limitaciones. Se identificarán con precisión todos los fármacos y productos químicos utilizados, incluyendo los nombres genéricos, dosis y vías de administración.

Los informes sobre ensayos clínicos realizados de forma aleatoria deberán presentar información referente a los principales elementos del estudio, incluyendo el protocolo (población estudiada, intervenciones o exposiciones, resultados, y los fundamentos lógicos para la realización de los análisis estadísticos), asignación de las intervenciones (métodos de aleatorización, asignación a los grupos de intervención y control) y el sistema de enmascaramiento empleado (ciego).

Los autores que envíen revisiones deberán incluir una sección que describa los métodos empleados para localizar, seleccionar, extraer y sintetizar la información. Estos métodos se deberán resumir también de forma estructurada.

### Ética

Cuando se trate de experimentos con seres humanos, hay que indicar si los procedimientos empleados han respetado o no los criterios éticos del comité responsable de experimentación humana (local o institucional) y la Declaración de Helsinki de 1975, enmendada en 1983. No se incluirán los nombres de los pacientes, ni sus iniciales, ni los números que les hayan sido asignados en los hospitales, especialmente si se trata de material ilustrativo. Cuando se trate de experimentos con animales, se indicará si se siguieron o no las recomendaciones de alguna institución o del Consejo Nacional de Investigación para el cuidado y utilización de los animales de laboratorio o alguna ley nacional sobre el mismo tema.

### Estadísticas

Se describirán los métodos estadísticos con detalle suficiente como para permitir a los lectores entendidos en el objeto de estudio con acceso a la información original, verificar los resultados. Siempre que sea posible, se cuantificarán y presentarán los hallazgos con indicación apropiada del margen de error o la fiabilidad (como por ejemplo los intervalos de confianza). Hay que evitar apoyarse únicamente en las pruebas de hipótesis estadísticas, como el uso de valores «p» puesto que omite información cuantitativa importante. Hay que justificar la elección de los sujetos que participan en la investigación, detallar aleatorización, informar sobre las posibles complicaciones de la intervención, número de observaciones, pérdida de sujetos, (tales como las bajas en un ensayo clínico). Siempre que sea posible, las referencias sobre el diseño del estudio y los métodos estadísticos serán de trabajos vigentes (indicando el número de las páginas), mejor que de los originales dónde se describieron por primera vez. Si se han utilizado programas informáticos, también se indicará cuales.

En la sección de Métodos se incluirá una descripción general de los métodos empleados. Cuando los datos se resuman en la sección de Resultados, se especificarán los métodos estadísticos utilizados para analizar los datos. Hay que restringir las tablas y figuras a aquellas estrictamente necesarias para explicar el argumento del trabajo y respaldarlo y usar figuras como alternativa a las tablas con muchas entradas; no se deben duplicar los datos en los gráficos y tablas. En las estadísticas hay que evitar la utilización de términos como «aleatorio» (que implicaría un mecanismo de elección al azar), «normal», «significativo», «correlaciones» y «muestra», si no es en sentido estrictamente técnico. Siempre se Definirán los términos estadísticos, abreviaturas y los símbolos.

### Resultados

En el texto, las tablas y las figuras, los resultados se presentarán en un orden lógico. No se debe repetir en el texto la información de las tablas o figuras; se destacarán o resumirán sólo las observaciones relevantes.

## Discusión

En ella se destacarán los aspectos nuevos y relevantes del estudio, así como las conclusiones que de ellos se derivan. Hay que evitar repetir de forma detallada información u otro material ya facilitado en la Introducción o en el apartado de Resultados.

Las conclusiones se vincularán a los objetivos del estudio y se evitará realizar afirmaciones no cualificadas y conclusiones que no estén plenamente respaldadas por los datos. Los autores deberán evitar en particular hacer declaraciones sobre los beneficios económicos y los gastos, a menos que su trabajo incluya información y análisis económicos. Hay que evitar reclamar prioridad y aludir a un trabajo que aún no esté terminado. Se establecerán nuevas hipótesis cuando estén claramente justificadas. Cuando sea conveniente se incluirán recomendaciones.

## Agradecimientos

En un lugar adecuado del artículo (en una nota al pie de la página del título o en un apéndice; consultar las normas de cada revista) se podrán incluir una o varias declaraciones especificando: a) las colaboraciones de personas que merezcan reconocimiento pero que no justifican su aparición como autor, como puede ser el apoyo general de un jefe de departamento; b) los agradecimientos a la ayuda técnica; c) los agradecimientos al apoyo económico y material, especificando la naturaleza del apoyo; y d) las relaciones que pudieran plantear un conflicto de intereses.

Deberá nombrarse a aquellas personas que hayan prestado su ayuda intelectual al trabajo pero cuyas contribuciones no justifiquen la autoría y se describirá la contribución llevada a cabo, por ejemplo, «asesoría científica», «revisión crítica del proyecto de investigación», «recogida de datos», o «participación en el ensayo clínico». Estas personas deberán haber expresado su consentimiento para ser mencionadas. Los autores son responsables de la obtención de un permiso escrito de las personas cuyo nombre conste en el apartado de agradecimientos, ya que los lectores podrían dar por hecho su aprobación sobre el contenido y las conclusiones del trabajo.

Se agradecerá la ayuda técnica en un párrafo separado de aquellos destinados a expresar agradecimiento por otro tipo de contribuciones.

## Referencias bibliográficas

Las referencias se numerarán de manera correlativa según el orden en el que aparecen por primera vez en el texto. Se identificarán en el texto, tablas y leyendas mediante números arábigos entre paréntesis. Las referencias que se citan sólo en las tablas o en las leyendas de las figuras se numerarán de acuerdo con el orden establecido por la primera identificación dentro del texto de cada tabla o figura.

Los ejemplos siguientes están basados en la forma usada por la National Library of Medicine (NLM) de los Estados Unidos en el Index Medicus. Se deberán escribir en abreviatura los títulos de las revistas según

el estilo empleado en el Index Medicus, para lo cual se puede consultar la List of Journals Indexed que se publica anualmente como publicación específica y en el número correspondiente al mes de enero de Index Medicus. El listado también se puede obtener a través de Internet: <http://www.nlm.nih.gov>.

Es conveniente evitar citar como referencia los resúmenes presentados en congresos u otras reuniones. Las alusiones a trabajos admitidos para su publicación pero aún no publicados deberán aparecer como «en prensa» o «de próxima aparición»; los autores deberán obtener permiso escrito para citar estos trabajos así como tener constancia de que están admitidos para su publicación. La información sobre trabajos presentados pero que no han sido aceptados deberá aparecer en el texto como «observaciones no publicadas» y siempre con consentimiento escrito por parte de los responsables de la fuente de información.

En la medida de lo posible, se evitará utilizar expresiones como «comunicación personal», a menos que lo citado suministre información esencial que no se pueda obtener de fuentes publicadas, en cuyo caso el nombre de la persona y la fecha en que se efectuó la comunicación deberán constar entre paréntesis en el texto. Si se trata de artículos científicos, los autores necesitarán obtener permiso escrito de donde proceda la información particular, y confirmación de la exactitud de la misma.

El autor deberá comprobar las referencias cotejándolas con los documentos originales.

El estilo de los «Requisitos de Uniformidad» (estilo Vancouver) se basa en su mayor parte en un estilo estándar ANSI adaptado por la NLM para sus bases de datos. En los puntos donde el estilo Vancouver difiere del estilo utilizado por la NLM, se ha hecho referencia a ello, explicando en qué consiste la diferencia.

## Artículos de Revistas

### (1) Artículo estándar

Incluir los seis primeros autores y a continuación escribir et al. (Nota: la NLM incluye un máximo de 25 autores; si hay más de 25 la NLM anota los 24 primeros, luego el último, y finalmente et al.).

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart Transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996 Jun 1;124(11):980-3.

Como opción, si una revista utiliza paginación correlativa a lo largo del volumen (como suelen hacer la mayoría de las revistas médicas) el mes y el número del ejemplar pueden omitirse. (Nota: Para ser coherentes, esta opción se utiliza a lo largo de los ejemplos en los «Requisitos de Uniformidad»). La NLM no utiliza esta opción.

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart Transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

Más de seis autores: Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996;73:1006-12.

**(2) Autor corporativo**

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;116:41-2.

**(3) No se indica el nombre del autor**

Cancer in South Africa [editorial]. S Afr Med J 1994;84:15.

**(4) Artículo en otro idioma distinto del inglés**

(Nota: la NLM traduce el título al inglés, lo mete entre corchetes y añade una indicación del idioma original en abreviatura.

Ryder TE, Haukeland EA, Solhaug JH. Bilateral infrapatellar seneruptur hos tidligere frisk kvinne. Tidsskr Nor Laegeforen 1996;116:41-2.

**(5) Suplemento de un volumen**

Shen HM, Zhang QF. Risk assesment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. Environ Health Perspect 1994;102 Supl 1:275-82.

**(6) Suplemento de un número**

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. Semin Oncol 1996;23(1 Supl 2):89-97.

**(7) Parte de un volumen**

Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. Ann Clin Biochem 1995;32(Pt 3):303-6.

**(8) Parte de un número**

Poole GH, Mills SM. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in aging patients. N Z Med J 1994;107(986 Pt 1):377-8.

**(9) Número sin volumen**

Turan I, Wredmark T, Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in reumathoid arthritis. Clin Orthop 1995;(320):110-4.

**(10) Sin número ni volumen**

Browell DA, Lennard TW. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. Curr Opin Gen Surg 1993;325-33.

**(11) Paginación en números romanos**

Fisher GA, Sikic BI. Drug resistance in clinical oncology and hematology. Introduction. Hematol Oncol Clin North Am 1995 Abr;9(2):XI-XII.

**(12) Indicación del tipo de artículo según corresponda**

Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [carta]. Lancet 1996;347:1337.

Clement J, De Bock R. Hematological complications of antavirus nephropathy (HVN) [resumen]. Kidney Int 1992;42:1285.

**(13) Artículo que contiene una retractación**

Garey CE, Schwarzman AL, Rise ML, Seyfried TN. Ceruloplasmin gene defect associated with epilepsy in the mice. [retractación de Garey CE, Schwarzman AL, Rise ML, Seyfried TN. En: Nat Genet 1994;6:426-31]. Nat Genet 1995;11:104.

**(14) Artículo retirado por retractación**

Liou GI, Wang M, Matragoon S. Precocius IRBP gene expression during mouse development [retractado

en Invest Ophthalmol Vis Sci 1994;35:3127]. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994;35:1083-8.

**(15) Artículo sobre el que se ha publicado una fe de erratas**

Hamlin JA, Kahn AM. Herniography in sinptomatic patients following inguinal hernia repair [fe de erratas en West J Med 1995;162:278]. West J Med 1995;162:28-31.

**Libros y Otras Monografías**

(Nota: el estilo Vancouver anterior añadía, de manera errónea, una coma en lugar de un punto y coma entre el editor y la fecha).

**(16) Individuos como autores**

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 20 ed. Albany (NY): Delmar Publishers;1996.

**(17) Editor(es), compilador(es) como autores**

Norman IJ, Redfern SJ, editores. Mental health care for elderly people. Nueva York: Churchill Livingstone; 1996.

**(18) Organización como autor y editor**

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid programme. Washington (DC): The Institute; 1992.

**(19) Capítulo de libro**

(Nota: el anterior estilo Vancouver tenía un punto y coma en lugar de una «p» para la paginación).

Phillips SJ, Whisnant JP. Hipertensión and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editores. Hipertensión: pathophysiology, diagnosis and management. 20 ed. Nueva York: Raven Press;1995. p. 465-78.

**(20) Actas de conferencias**

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japón. Amsterdam: Elsevier; 1996.

**(21) Ponencia presentada a una conferencia**

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. En: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Ginebra, Suiza. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

**(22) Informe científico o técnico**

Publicado por la agencia patrocinadora:

Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Fynal report. Dallas (TX): Dept. of Health and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No.: HHSIGOE169200860.

Publicado por la agencia responsable de su desarrollo:

Field MJ, Tranquada RE, Feasley JC, editors. Health Services Research: work force and educational issues. Washington: National Academy Press; 1995. Contrato N1.: AHCPR282942008. Patrocinado por la Agency for Health Care Policy and Research.

**(23) Tesis doctoral (o similar)**

Kaplan SJ. Post-hospital home health-care: the elderly's access and utilization [tesis doctoral]. San Luis (MO): Washington Univ.; 1995.

#### **(24) Patente**

Larsen CE, Trip R, Johnson CR, inventors; Novoste Corporation, assignee. Methods for procedures related to the electrophysiology of the heart. US patente 5,529,067. 1995 Jun 25.

#### **Otros trabajos publicados**

##### **(25) Artículo de periódico**

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. The Washington Post 1996 Jun 21; Sec. A:3 (col. 5).

##### **(26) Material audiovisual**

VIH +/SIDA: the facts and the future [videocassette]. San Luis (MO): Mosby-Anuario; 1995.

##### **(27) Documentos legales**

Ley aprobada: Preventive Healths Amendments of 1993 Pub. L. No.103-183, 107 Stat 2226 (Dec. 14, 1993).

Proyecto de ley: Medical Records Confidentiality Act of 1995, S. 1360, 104th Cong., 1st Sess. (1995).

Código de Regulaciones Federales: Informed Consent, 42 C.F.R. Sect. 441257 (1995).

Comparecencia: Increased Drug Abuse: the impact of the Nation's Emergency Rooms: Hearings before the Subcomm. on Human Resources and Intergovernmental Relations of the House Comm. on Government Operations, 103rd Cong., 1st Sess. (May 26, 1993).

##### **(28) Mapa**

North Carolina. Tuberculosis rates per 100,000 population, 1990 [mapa demográfico]. Raleigh: North Carolina Dept. of Environment, Health and Natural Resources Div. of Epidemiology; 1991.

##### **(29) Libro de la Biblia**

La Sagrada Biblia. Versión del Rey Jaime. Grand Rapids (MI): Zondervan Publishing House; 1995. Ruth 3:1-18.

##### **(30) Diccionarios y obras de consulta similares**

Stedman's medical dictionary. 26th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. Apraxia; p. 119-20.

##### **(31) Obras clásicas**

The Winter's Tale: act 5, scene 1, lines 13-16. The complete Works of William Shakespeare. Londres: Rex; 1973.

#### **Material no publicado**

##### **(32) En prensa**

(Nota: la NLM prefiere poner «de próxima aparición» puesto que no todos los informes serán impresos).

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med. En prensa 1997.

#### **Material Informático**

##### **(33) Artículo de revista en formato electrónico**

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [citado 5 Jun 1996];1(1):[24 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

##### **(34) Monografía en formato electrónico**

CDI, clinical dermatology illustrated [monografía en CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Versión 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

##### **(35) Archivos de ordenador**

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [programa de ordenador]. Versión 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

#### **Tablas**

Imprimir o mecanografiar cada tabla a doble espacio y en hojas diferentes. No enviar las tablas en fotografía. Se numerarán correlativamente según el orden en el que aparecen por primera vez en el texto y se asignará un título breve a cada una. Cada columna llevará un título escueto o abreviado. Las explicaciones irán en notas a pie de página, no en los títulos. Todas las abreviaturas no estándar que se usen en las tablas serán explicadas en notas a pie de página. Para las notas a pie de página se utilizarán los símbolos siguientes, en el orden que se muestra: \*, H, I, ', \*\*, &, \*\*, HH, II, y así sucesivamente.

Se identificarán las medidas estadísticas de dispersión tales como la desviación estándar y el error estándar de la media. No se trazarán líneas internas horizontales o verticales en las tablas. Cada tabla deberá ser mencionada en el texto.

Si se utiliza información de cualquier fuente, publicada o no, es preciso obtener permiso e la misma y expresarle el agradecimiento.

Si hubiera demasiadas tablas podrían surgir problemas en su distribución en las páginas en relación con la extensión del texto. Se deben estudiar algunos ejemplares de la revista a la que se piensa enviar el trabajo, con objeto de calcular cuantas tablas se pueden incluir por cada 1000 palabras de texto.

El director de una revista al aceptar un trabajo, podría recomendar que las tablas adicionales con información de apoyo relevante pero demasiado amplia para su publicación, se depositen en un servicio de archivos como el «National Auxiliary Publication Service» (NAPS) en los EEUU, o que sean los autores quienes faciliten el acceso a esta información. En tal caso, se añadirá en el texto la nota informativa necesaria. En cualquier caso, estas tablas se enviarán para su evaluación junto con el resto del trabajo en cuestión.

#### **Figuras**

Se enviarán el número necesario de juegos completos de figuras. Estas deberán estar dibujadas y fotografiadas de manera profesional; no se admite la rotulación a mano alzada o mecanografiada. En lugar de dibujos originales, películas de rayos X, y otro tipo de materiales, es necesario enviar fotografías nítidas, en blanco y negro y reveladas en papel satinado, normalmente de 127 x 178 mm (5 x 7 pulgadas), pero nunca mayores de 203 x 254 mm (8 x 10 pulgadas). Las letras, números, y símbolos deberán ser claros y uniformes a lo largo de todo el trabajo y de un tamaño tal que, cuando se reduzcan para su publicación,

sigan siendo legibles. Los títulos y explicaciones detalladas se incluirán en las leyendas de las figuras y no en las propias figuras.

Cada figura deberá llevar una etiqueta pegada en el reverso que indique el número de la misma en el texto, el nombre del autor y cual es la parte superior de la misma. No escriba directamente en el reverso de las figuras, ni utilice clips que pudieran estropearlas o rayarlas. Tampoco las doble ni las monte sobre cartulina.

Las fotografías tomadas a través de un microscopio deberán tener indicadores internos de escala. Los símbolos, flechas, o letras empleados en este tipo de fotografías contrastarán claramente con el fondo.

Si se usan fotografías de personas, o bien los sujetos no deben poder ser identificados o bien sus fotos deberán ir acompañadas de un permiso escrito para el uso de estas fotografías (consultar la sección de Protección del Derecho a la Intimidad de los Pacientes).

Las figuras deberán numerarse correlativamente según el orden en el que aparecen en el texto. Si alguna figura está ya publicada, hay que mencionar la fuente original y enviar el permiso escrito del propietario de los derechos de autor para reproducir el material. Se necesita permiso independiente del director o del autor, excepto para los documentos de dominio público.

Para las figuras en color, hay que informarse de si la revista pide negativos en color, diapositivas o copias en papel. Podría resultar de utilidad para el director recibir dibujos suplementarios que indiquen la zona a reproducir de las figuras. Algunas revistas sólo publican figuras en color si el autor se hace cargo del coste extra que ello supone.

### **Epígrafes o pies de las figuras**

Mecanografiar o imprimir los epígrafes y pies de las figuras a doble espacio, en una página a parte, con la numeración arábiga que corresponda a la figura. Cuando los símbolos, flechas, números, o letras se utilicen para identificar una o varias partes de las figuras, sería preciso identificar y explicar el significado de cada una con claridad en el pie o epígrafe. Se explicará la escala interna y se identificará el método de tinción empleado en las fotomicrografías.

### **Unidades de medida**

Las medidas de longitud, altura, peso, y volumen serán expresadas en unidades métricas (metros, kilogramos o litros, o sus múltiplos decimales).

Las temperaturas se indicarán en grados Celsius. La presión sanguínea se indicará en milímetros de mercurio.

Todos los valores hemáticos o bioquímicos se presentarán en unidades del sistema métrico decimal de acuerdo con el Sistema Internacional de Unidades (SI). Los directores podrán pedir a los autores que añadan unidades alternativas o no pertenecientes al SI antes de la publicación.

### **Abreviaturas y símbolos**

Se utilizarán sólo abreviaturas estándar, evitando su uso en el título y en el resumen. Cuando se emplee por primera vez una abreviatura irá precedida del término completo al que corresponde, salvo si se trata de unidades de medida común.

### **Remisión del trabajo a la revista**

Enviar el número pertinente de copias del trabajo en un sobre resistente, protegiendo, si fuera necesario, las fotografías y figuras con una cartulina, para evitar que se doblen. Las fotografías y diapositivas se colocarán aparte en un sobre resistente.

Se acompañarán los trabajos con una carta de presentación firmada por todos los autores, la cual incluirá: a) Información sobre cualquier publicación previa o duplicada o la presentación de cualquier parte del trabajo en otra revista o medio de difusión, según se ha explicado anteriormente; b) una declaración sobre aspectos de financiación o de cualquier otro tipo que pudiera llevar a un conflicto de intereses; c) una declaración de que todos los autores han leído y aprobado el manuscrito, de que los requisitos para la autoría, según fueron expresados con anterioridad en este documento, se han cumplido y de que cada autor opina que el manuscrito obedece a un trabajo honrado; y d) el nombre, dirección, y número de teléfono del autor que se responsabiliza de hacer saber a los demás las revisiones y la aceptación definitiva de las pruebas de imprenta. La carta deberá incluir cualquier información adicional que pudiera resultar útil para el director, como el tipo de artículo que el manuscrito representa para esa revista en particular y si los autores estarían dispuestos a hacerse cargo del coste de la publicación de las figuras en color.

El manuscrito se acompañará de copias de los permisos obtenidos para la reproducción de material ya publicado, para usar las figuras o suministrar información acerca de personas identificables, o para nombrar a determinadas personas por su colaboración.

## **CITACIÓN DE LOS REQUISITOS DE UNIFORMIDAD**

Los «Requisitos de Uniformidad para manuscritos presentados a Revistas Biomédicas» y las declaraciones que se incluyen en este documento están publicados en revistas de todo el mundo (y ahora diferentes páginas WEB contienen el documento). Para citar la versión más reciente de los «Requisitos de Uniformidad», debemos asegurarnos de que sea una versión publicada el 1 de enero de 1997 o posteriormente a esa fecha.